CIRCULAȚIA EXTRACORPOREALĂ ȘI HIPOTERMIA PROFUNDĂ

SUB REDACȚIA Prof. dr. VOINEA MARINESCU

1163

Scanned with OKEN Scanner

CIRCULAȚIA EXTRACORPOREALĂ ȘI HIPOTERMIA PROFUNDĂ

Sub redacția

PROF. VOINEA MARINESCU

ACAD... P. R.
I... ...ȘI
I 86757/B127

Autori:

STELA CĂRNARU, BRADU FOTIADE, CRISTINA IONESCU, LUDOVIC IONESCU, MARIAN IONESCU, GEORGE LITARCZEK, PROF. VOINEA MARINESCU, AURELIA PAPAHAGI, EXACUSTODIAN PĂUȘESCU, FRANCISC PROINOV, ALICE RĂDULESCU, EMIL TRANDAFIRESCU

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Apariția unei lucrări de ansamblu asupra circulației extracorporeale la noi în țară marchează un moment științific important pentru publicul nostru medical.

Valorificarea prin tipar a unor rezultate obținute în sala de operație și în laborator privind această modernă tehnică chirurgicală comportă cîteva explicații.

Circulația extracorporeală, ca adjuvant în chirurgia cardiovasculară, a intrat în uzul curent al marilor centre medicale din lume de puțin timp. Această metodă mai ridică încă multe semne de întrebare, pune numeroase probleme teoretice și poartă cel puțin două mari servituți ce reclamă rezolvare: realizarea unui cîmp chirurgical adecvat și a unei condițiuni metabolice cît mai fiziologice.

După primele succese obținute cu ajutorul aparatelor inimă-plămîn artificial în chirurgia pe cord deschis în normotermie, cînd toată lumea trăia iluzia rezolvării fericite a tuturor bolilor chirurgicale ale inimii, extinderea studiului maladiilor cardiace congenitale și dobîndite, cunoașterea comportamentului organismului în timpul circulației extracorporeale artificiale, ca și necesitatea ameliorării posibilităților tehnice operatorii și a plasării organismului într-o condiție biologică cît mai aproape de cea normală, a condus la realizarea hipotermiei profunde (4—6°), indusă cu un aparat pompe-oxigenator.

Hipotermia profundă, care pune la dispoziția chirurgului un stop circulator complet de 40—60 minute și un cîmp operator intracardiac perfect clar și imobil, reprezintă cu adevărat revoluția chirurgiei cardiace, posibilitatea ideală a reparării chirurgicale a majorității bolilor de inimă.

Această nouă idee, de a întrerupe complet și pe timp îndelungat circulația sanguină sub protecția temperaturilor joase, induse cu ajutorul unui aparat inimă-plămîn artificial și la adăpostul metabolismului foarte redus, a fost imaginată și exploatată concomitent în Anglia, în Franța și în țara noastră.

Este deosebit de semnificativ faptul că ultima achiziție în domeniul chirurgiei cardiace — stopul circulator complet de lungă durată în hipotermie profundă — a cîștigat deja un caracter perenic și într-un interval de timp

Scanned with OKEN Scanner

așa de scurt, specialitatea care se adresează unui organ de importanță crucială, inima, a reușit să-și fundamenteze teoretic și să soluționeze practic aproape toate problemele importante legate de tratamentul chirurgical al bolilor cardiace.

Autorii volumului de față au o contribuție personală importantă în perfecționarea metodei și în rezolvarea multor probleme practice.

Pentru verificarea ipotezelor de lucru și fundamentarea teoretică a metodei, la Spitalul Clinic Fundeni, în laboratorul de organe artificiale și în clinica chirurgicală, s-au efectuat o serie de cercetări, care cu excepția unor date cunoscute privind perfuziile artificiale, au condus la rezultate originale, mai ales acolo unde fenomenele au evoluat la temperaturi foarte apropiate de 0°C.

Studiul comportării organismului la temperaturi joase și aplicarea în clinică a metodei reprezintă un act de temeritate, care a răsplătit însă pe deplin pe autorii volumului de față prin rezultatele obținute. Exactitatea metodelor de investigație și perfecțiunea tehnicilor utilizate au fost condiții obligatorii pentru abordarea acestui domeniu de activitate cu totul nou care creează o nouă fiziologie sau, mai corect spus, o nouă fiziopatologie.

Nota de originalitate a lucrărilor efectuate de echipa de la Fundeni constă și în faptul că s-a încercat și s-a realizat cuprinderea fenomenelor biologice sub aspectele cele mai variate, utilizîndu-se metode proprii chirurgiei și metode proprii altor domenii de activitate medicală (metoda polarografică în țesut, metode electrochimice de determinare a activității enzimatice, metode biologice de studiu al modificărilor metabolice la diverse nivele termice), care au permis aprecierea tendințelor evolutive ale unor importante sisteme funcționale în echilibru, cum ar fi procesul coagulării, balanța anioncation, sistemele energetice mitocondriale și altele.

Autorii au avut ideea de a verifica valabilitatea unor metode pentru circumstanțele deosebite în care au lucrat, prin alte metode similare sau apropiate, așa încît valorificarea datelor să se poată efectua cu mare certitudine și cu un riguros și continuu control științific al fiecărei etape de lucru.

Volumul de față poartă amprenta adîncă a originalului și reprezintă un certificat al progresului în medicina noastră modernă — îmbinare perfectă a studiului teoretic cu aplicarea practică și cu deschiderea de perspective în viitor prin abordarea unor domenii puțin cercetate cu metode puțin cunoscute.

Privind prin prisma ultimelor achiziții ale chirurgiei cardiace, se pare că în sfîrșit, medicina merge în pas cu tehnica modernă și nu în urma ei, că medicina a cîștigat, în afară de temeritate, mai multă certitudine, mai multă exactitate.

Munca științifică perseverentă și sistematică a unei echipe de tineri pasionați condusă de un dirijor competent care a inspirat și încurajat continuu progresul chirurgiei cardiace a făcut posibilă realizarea la noi în țară a acestui mare pas înainte.

Sînt ferm convins că cei ce vor parcurge pe șirul ideilor, paginile acestui volum, pe lîngă beneficiul imediat al cunoașterii și înțelegerii unor fenomene puțin discutate pînă acum în literatura medicală, vor avea posibilitatea să constate încă o dată care este drumul pe care merge chirurgia

Scanned with OKEN Scanner

modernă și ce forme noi îmbracă această magnifică și pasionantă știință în plină dezvoltare.

Lucrarea va fi în același timp un stimul pentru alți cercetători de a extinde hipotermia profundă și în alte domenii ale chirurgiei, unde resursele noastre terapeutice par depășite — mă gîndesc la șocul decompensat în diferitele lui forme etiologice, la unele come depășite terapeutic.

Este evident că obținerea unor rezultate atît de frumoase în chirugia modernă din țara noastră se datorește în primul rînd mijloacelor tehnico-materiale și grijei deosebite pe care conducerea statului nostru o acordă problemelor medicale.

Prof. dr. I. ȚURAI
Membru corespondent al Acad. R.P.R.

București, 14. V. 1962.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag.

Introducere 13

I. Circulația extracorporeală în chirurgia inimii 15
Prof. **Voinea Marinescu**

II. Aparatul de circulație extracorporeală 35
Marian Ionescu și **Radu Doicescu**

III. Probleme de fiziopatologie a perfuziei artificiale a organismului 55
Marian Ionescu și **Exacustodian Păușescu**

IV. Stopul cardiac electiv, ca adjuvant în chirurgia cu inima deschisă sub circulație extracorporeală 73
Prof. **Voinea Marinescu, Marian Ionescu** și **Ludovic Ionescu**

V. Aspecte tehnice în circulația extracorporeală 97
Ludovic Ionescu, Marian Ionescu, Exacustodian Păușescu și **Francise Proinov**

VI. Sistem eficient de aspirație a sîngelui din cavitățile inimii deschise 109
Marian Ionescu și **Exacustodian Păușescu**

VII. Modificări ale balanței anion—cation în cursul circulației extracorporeale în normotermie 127
Exacustodian Păușescu, Marian Ionescu, Alice Rădulescu, și **Ludovic Ionescu**

VIII. Importanța hemolizei în corelație cu alți factori în aprecierea traumatismului sanguin din cursul perfuziei totale a organismului cu un aparat pompe-oxigenator 143
Prof. **Voinea Marinescu, Marian Ionescu, Exacustodian Păușescu, Francise Proinov** și **Ludovic Ionescu**

IX. Dinamica schimburilor gazoase în oxigenatorul aparatului de circulație extracorporeală și în plămînul organismului perfuzat 163
Alice Rădulescu, Exacustodian Păușescu și **Marian Ionescu**

X. Dinamica factorilor coagulanți și fibrinolitici sanguini în cursul perfuziei totale a organismului cu un aparat inimă-plămîn artificial în condiții de normotermie 175
Prof. **Voinea Marinescu, Exacustodian Păușescu, Marian Ionescu, Ludovic Ionescu** și **Alice Rădulescu**

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

XI. Concentrația plasmatică a heparinei exogene și a factorilor anticoagulanți endogeni în cursul circulației extracorporeale în normotermie 199

Exacustodian Păușescu, Marian Ioneseu, Alice Rădulescu și Ludovic Ioneseu

XII. Activitatea electrică a miocardului și a cortexului cerebral în cursul circulației extracorporeale în normotermie 223

Bradu Fotiade

XIII. Condiții și sisteme de recoltare și stocare a sîngelui pentru circulație extracorporeală 237

Marian Ioneseu, Aurelia Papahagi și Exacustodian Păușescu

XIV. Posibilitățile de explorare funcțională a organismului la temperaturi joase 245

Emil Trandafirescu și Exacustodian Păușescu

XV. Probleme de anestezie și echilibru anion-cation în hipotermia profundă 257

George Litarczek, Aurelia Papahagi, Exacustodian Păușescu și Virginia Schneider

XVI. Criterii de orientare în stabilirea duratei stopului circulator complet în hipotermia profundă 269

Prof. **Voinea Marinescu, Marian Ioneseu, Bradu Fotiade și Emil Trandafirescu**

XVII. Considerații asupra modificărilor hemodinamice în circulația extracorporeală cu hipotermie profundă 277

Prof. **Voinea Marinescu, Bradu Fotiade, Marian Ioneseu și Radu Doiceseu**

XVIII. Comportamentul unor complexe energetice și enzimatice ale miocardului în hipotermia profundă 289

Prof. **Voinea Marinescu, Exacustodian Păușescu, Ludovic Ioneseu și Cristian Uleia**

XIX. Variațiile mediului ionic al contracției cardiace în cursul hipotermiei profunde 299

Marian Ioneseu, Exacustodian Păușescu, Aurelia Papahagi și Silviu Negreanu

XX. Consumul de oxigen și utilizarea substanțelor de combustie de către miocard în hipotermia profundă 307

Exacustodian Păușescu, Bradu Fotiade, Ludovic Ioneseu și Paul Nazarian

XXI. Studiu comparativ al metabolismului organelor centrale și al periferiei în hipotermia profundă 319

Marian Ioneseu, Bradu Fotiade, Exacustodian Păușescu, Ludovic Ioneseu și Rodica Floreseu

XXII. Modificările unor faze ale coagulării sanguine în hipotermia profundă 329

Exacustodian Păușescu, Marian Ioneseu, Cristina Ioneseu și Maria Racotă

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

XXIII. Balanţa hidro-electrolitică a organismului în cursul hipotermiei profunde 339

Ludovic Ionescu, Exacustodian Păuşescu, Marian Ioneseu şi Florea Modoran

XXIV. Electrocardiograma în circulaţia extracorporeală cu hipotermie profundă 357

Bradu Fotiade şi Cristina Ioneseu

XXV. Electroencefalograma în cursul operaţiilor sub hipotermie profundă 367

Bradu Fotiade, George Litarczek, Cristina Ioneseu şi Lucian Manolache

XXVI. Unele aspecte histologice după stop circulator complet de lungă durată în hipotermia profundă 375

Stela Cărnaru

XXVII. Îndreptar tehnic privind nomenclatura şi definiţiile utilizate în practica perfuziilor artificiale 381

Marian Ioneseu şi Cristina Ioneseu

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Fiecare etapă, fie că este vorba de cercetare științifică, fie că este vorba de alte genuri de creație, trebuie încheiată cu un bilanț. În medicină, bilanțul realizărilor prezintă și un aspect deontologic.

Acest caracter este conferit de faptul că „materialul" cu care noi lucrăm este organismul uman.

De aceea considerăm că această lucrare este binevenită nu numai prin aportul de date științifice numeroase și interesante, ci mai ales prin faptul că reprezintă cel puțin în momentul actual o platformă de plecare comună în problemele dificile ale chirurgiei cordului deschis.

Ipotezele cele mai seducătoare, construcțiile cele mai logice din punct de vedere teoretic, nu pot dobîndi o expresie practică fără a trece examenul verificării experimentale. Sîntem datori cu atît mai mult ca în fața unei probleme de importanța chirurgiei cardiace, să avem o fundamentare teoretică și experimentală solidă, pentru a rezolva cu succes problemele ridicate de clinica umană.

S-a afirmat în repetate rînduri că circulația extracorporeală a creat în mod paradoxal o fiziologie nouă. Noutatea acestei fiziologii constă în explicația riguros științifică a unor fenomene insuficient elucidate pînă acum sau care păreau a fi definitiv soluționate de fiziologia clasică.

În aceste condiții, simpla observație clinică sau mijloacele de laborator de rutină devin în mod inevitabil insuficiente.

Complexitatea și finețea mecanismelor solicitate de circulația extracorporeală în normo- și hipotermie profundă comportă o cunoaștere atît de precisă a acestora, încît numai o echipă de clinicieni, chirurgi, fiziologi, biochimiști, biologi și tehnicieni, avînd la îndemînă mijloace complexe de investigație, vor putea să soluționeze, cel puțin în parte, această problemă.

Scanned with OKEN Scanner

Circulația extracorporeală, apărută din necesitatea de a suplini funcțiile inimii și ale plămînului, în vederea executării unor operații chirurgicale complexe și de finețe, își găsește multiple aplicații și în alte domenii medicale.

O trecere în revistă amănunțită a tuturor posibilităților oferite astăzi de perfuziile artificiale în diversele ramuri ale științelor medicale ar depăși cadrul lucrării de față.

Experiența noastră clinică, dublată de o serie de concluzii practice, rezultat al muncii experimentale, ne permite să afirmăm că circulația extracorporeală și mai ales hipotermia profundă reprezintă astăzi cele mai valoroase adjuvante ale chirurgiei cardiace.

Dar ca orice metodă nouă și mai ales pentru că se adresează unor boli de o deosebită gravitate prin evoluția și prognosticul lor, ea este grevată încă de incidente și accidente care țin de mai mulți factori:

— precizarea diagnosticului;

— bilanțul funcțional al organismului supus intervenției chirurgicale;

— agresiunea anestezică, chirurgicală și chiar cea a perfuziei artificiale.

Sumația acestor factori duce încă la o mortalitate globală destul de ridicată. Autori cu competență de necontestat în materie ca Drew, Dubost, Gerbode, Kirklin, Lillehei, Mesalkin, Vișnevski, raportează în prezent o mortalitate globală de 25—30%. Judecînd după faptul că afecțiunile cărora se adresează metoda sînt de o gravitate extremă și prognosticul în lipsa intervenției chirurgicale este sumbru, chiar aceste cifre de mortalitate, care, fără îndoială, se vor reduce în viitor, justifică utilizarea metodei.

Problemele dezbătute în lucrarea de față reprezintă rodul activității cercetătorilor din laboratorul de organe artificiale al clinicii chirurgicale de la Spitalul Fundeni, reflectînd grija pe care statul nostru de democrație populară o acordă științei și oamenilor de știință, punîndu-le la îndemînă, fără a precupeți sacrificii materiale, mijloacele tehnice complexe cerute de diversele probleme abordate.

Avem convingerea că dacă la sfîrșitul acestei etape sîntem în posesia unor date care ne permit să tragem concluzii practice imediate, faptul nu reprezintă decît punctul de plecare al unor cercetări viitoare, care vor căuta pe de o parte să ne dea satisfacția teoretică științifică de a cunoște procesele biologice în intimitatea lor, iar pe de altă parte să ne conducă la ameliorarea continuă a realizării practice a metodei.

Cu aceste gînduri prezentăm materialul de mai jos în speranța că va fi folositor nu numai medicului de strictă specialitate, dar și marei mase de medici care doresc să se instruiască și să-și îmbogățească cultura medicală.

Scanned with OKEN Scanner

CIRCULAȚIA EXTRACORPOREALĂ ÎN CHIRURGIA INIMII

Prof. Voinea Marinescu

Chirurgia cardiacă actuală apare complexă și pasionantă mai ales prin realizările ultimelor două decenii, prin posibilitățile actuale și prin perspectivele de viitor.

După încercările îndrăznețe, dar sporadice din secolul trecut și din primele decenii ale secolului nostru, începe să se contureze ideea unui atac chirurgical sistematizat al leziunilor cardiace congenitale și dobîndite.

Astfel, încercări chirurgicale temerare, cum au fost sutura unei plăgi cardiace (Renn, 1897), dilatarea digitală a unei stenoze aortice (Tuffier, 1912) sau valvulotomia transventriculară a tricuspidei (Doyen, 1913), reprezintă, proiectate în timp, posibilitatea abordării directe a cordului, dar în același timp, insuccesele acestor acte izolate demonstrează necesitatea studierii și cunoașterii precise a terenului patologic pe care chirurgia va trebui să cîștige cea mai frumoasă etapă de luptă de pînă acum.

Cunoașterea morfopatologiei și fiziopatologiei afecțiunilor cardiace, utilizarea cateterismului cardiac, a metodelor moderne de diagnostic, de anestezie și reanimare, au făcut posibile progresele mari ale chirurgiei inimii din ultimii ani.

Evoluția tehnicii într-un ritm accelerat a venit să completeze în cel mai fecund mod dezvoltarea acestei ramuri chirurgicale. Tratamentul unor boli cardiace prin intervenție operatorie la distanță, prin tehnici oarbe, digitale sau instrumentale executate în interiorul inimii și chiar operațiile intracardiace sub controlul direct al vederii la adăpostul hipotermiei moderate, rămîn limitate la un număr restrîns de boli ale cordului.

Este foarte bine cunoscut numărul și felul afecțiunilor cardiace care beneficiază de un act operator cu ajutorul tehnicilor oarbe sau cu ajutorul hipotermiei moderate.

Scanned with OKEN Scanner

În fața chirurgilor s-a ridicat ca o necesitate absolută condiția suplinirii mecanice a funcției inimii pentru a pătrunde în interiorul cavităților sale bolnave și a realiza actul operator reparator pentru o serie de afecțiuni.

Funcția inimii nu permite abordarea cavităților sale pe o perioadă lungă de timp, decît cu condiția montării în paralel a unui agregat me-

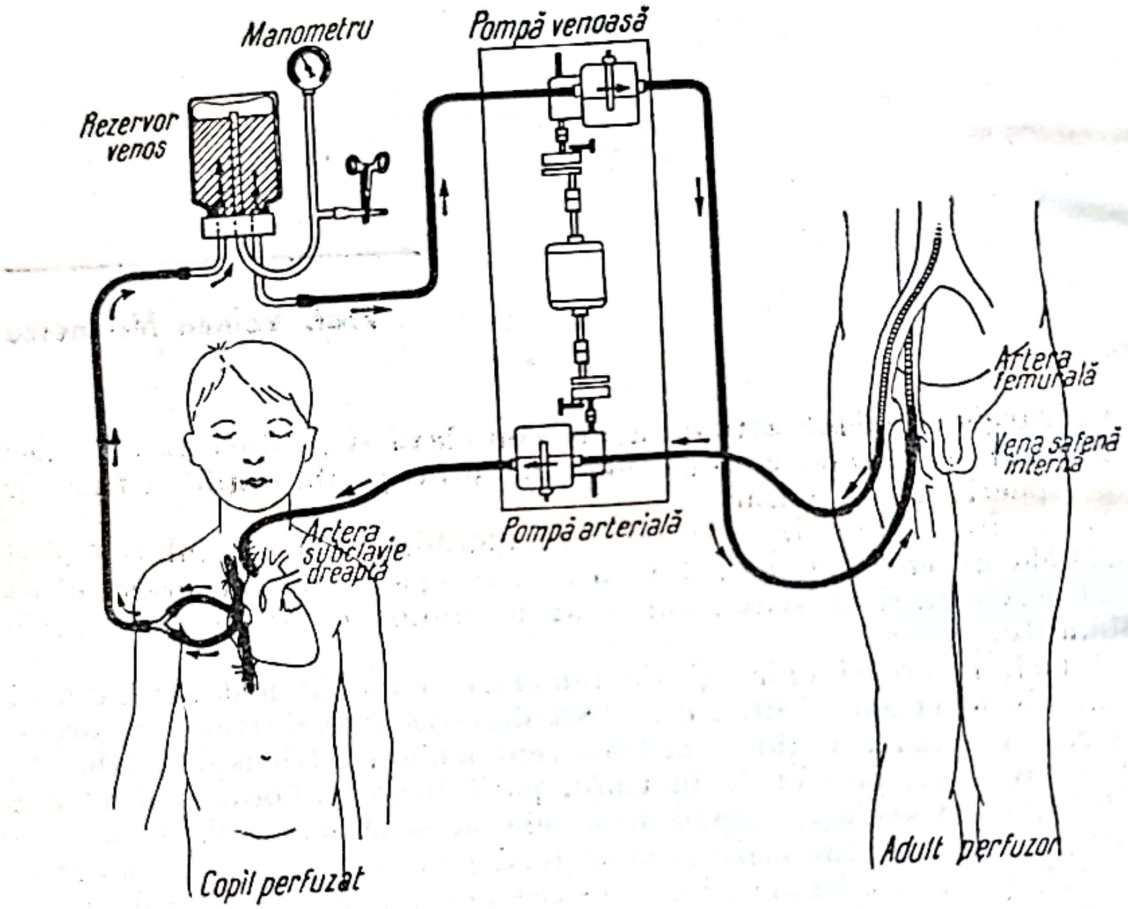


Fig. 1. — Circulație încrucișată (după Lillehei).

canic perfecționat, care să suplinească, timp de cel puțin 30—60 minute, travaliul cardiac.

Perfuzia organelor izolate pentru studiile de fiziologie și de fiziopatologie, crearea de condiții circulatorii cît mai apropiate de normal cu ajutorul unor instalații mecanice, cunoașterea comportamentului unor țesuturi și organe în regimul perfuziilor artificiale constituie alt factor care a condus la realizarea ideii suplinirii totale a funcției cardiace.

În sfîrșit, posibilitatea tehnică a construirii unui aparat mecanic care să îndeplinească funcția inimii reprezintă un alt factor care a permis realizarea practică a ideii „circulației extracorporeale".

Urmărind în timp etapele parcurse de oamenii de știință pentru punerea în aplicare a acestei idei ne dăm seama și de soluțiile încercate și adoptate pe rînd.

În 1929, S. Briukonenko construiește un aparat de „circulație artificială" pentru înlocuirea temporară a travaliului cardiac. Folosind principiul acestui aparat, N. Terebinski, în 1930, dovedește experimental posibilitatea realizării chirurgiei pe inima deschisă. Mai tîrziu, începînd din 1939, o serie de oameni de știință printre care Björk, Gibbon, Dannis, Dogliotti, Melrose etc., se atașează în mod susținut acestei idei și ajung

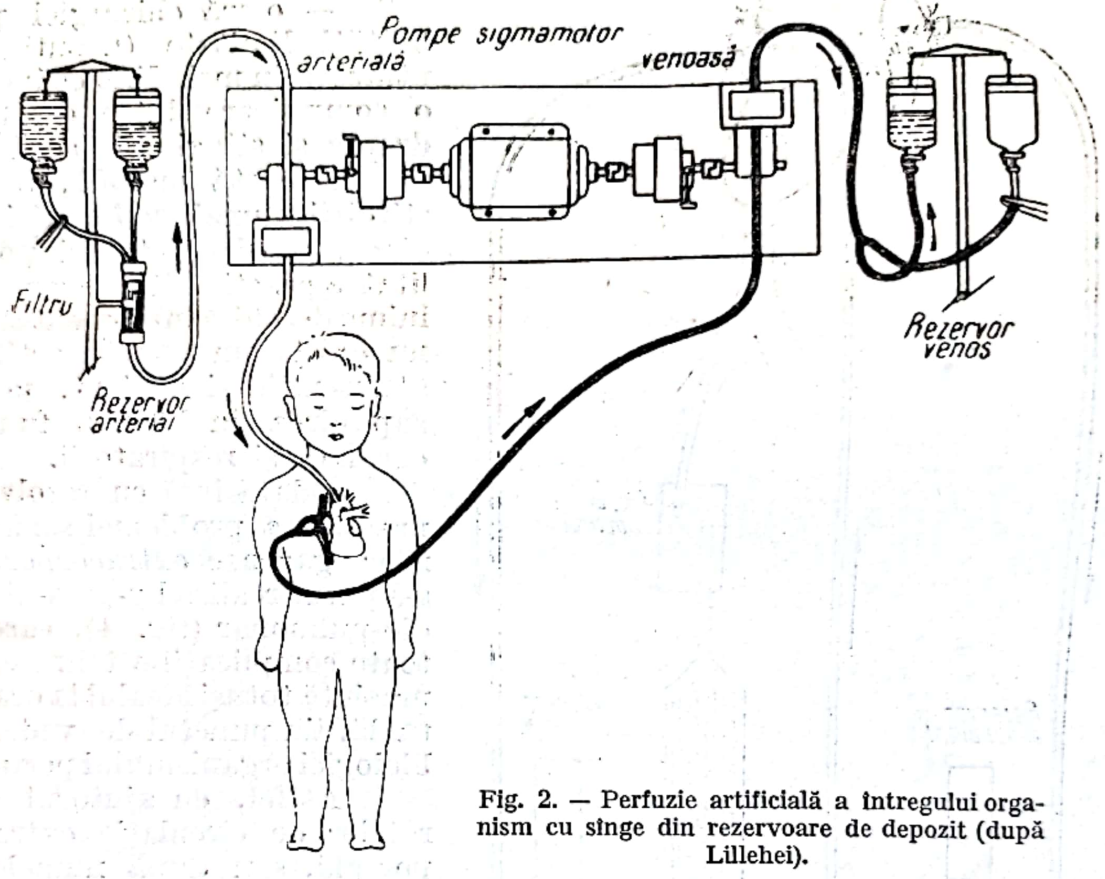


Fig. 2. — Perfuzie artificială a întregului organism cu sînge din rezervoare de depozit (după Lillehei).

să realizeze scopul prin diferite și ingenioase procedee. Astfel, pe rînd, s-au folosit: —pompa cardiacă artificială, pentru circulația controlată încrucișată, folosind plămînul donatorului în mecanismul de hematoză al bolnavului (Lillhei) (fig. 1); — perfuzie de sînge oxigenat dintr-un rezervor de depozit (Cohen și colaboratori) (fig. 2); — plămînul omolog excizat (Mustard și Chute) și plămînul heterolog (Campbell) în mecanismul de oxigenare extracorporeală. Toate aceste procedee, implicînd complicații tehnice și perturbații biologice grave, au fost abandonate.

Excluderea parțială a unei jumătăți a inimii sau excluderea separată a ambelor jumătăți cardiace și suplinirea funcției circulatorii cu pompe artificiale, menținînd plămînul bolnavului pentru hematoză, sau așa-zisa circulație extracorporeală cu cvadruplă canulare (fig. 3) (Wesolowski, Dodrill, Santy și Marion), nu se mai utilizează în clinică pentru următoarele motive:

— necesită multe canulări și sacrificii vasculare;
— se realizează tehnic dificil;

inv. 86737/3127

Scanned with OKEN Scanner

— nu poate oferi o izolare corectă şi un cord uscat;
— comportă toate pericolele by-pass-ului cardio-pulmonar total, fără a oferi şi avantajele lui;
— nu poate realiza un echilibru hemodinamic între cele 2 jumătăţi ale inimii;
— oferă chirurgiei posibilităţi limitate (neputînd fi utilizată în maladiile ce implică o comunicare între cavităţile drepte şi stîngi ale cordului).

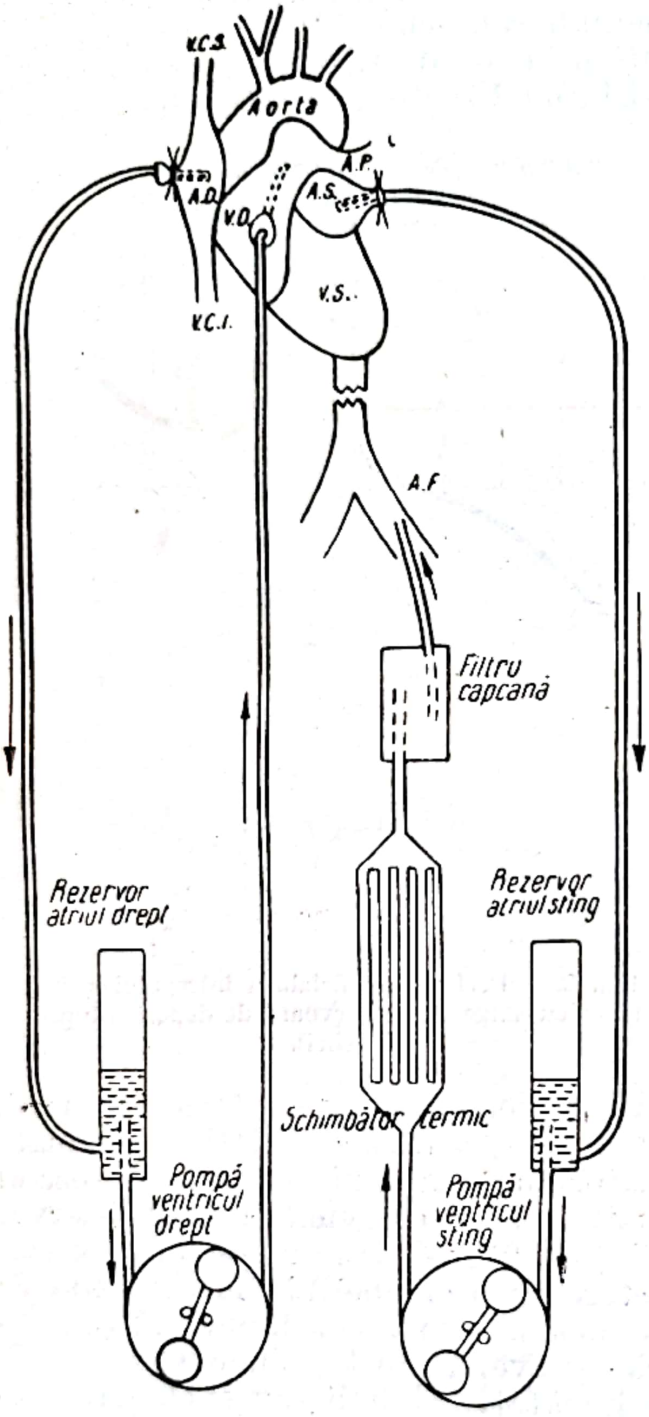


Fig. 3. — Schema perfuziei artificiale a întregului organism pentru inducerea hipotermiei profunde (Excluderea numai a cordului din circulaţie). Cvadruplă canulare.

Această metodă, a substituirii numai a funcţiei cardiace, a oferit totuşi posibilitatea practicării chirurgiei pe inima deschisă în momentul cînd nu exista un plămîn artificial atraumatic şi eficient, pentru suplinirea în bloc a funcţiei cardiace şi respiratorii.

Odată însă cu rezolvarea practică a problemei schimburilor gazoase extracorporeale, s-a putut realiza by-pass-ul cardio-pulmonar (fig. 4), care cu toate complicaţiile tehnice, reprezintă totuşi idealul la ora actuală, din punctul de vedere al biologiei organismului perfuzat.

Astfel, cu ajutorul aparatelor de circulaţie extracorporeală, sau după numele lor mai corect, aparate inimă-plămîn artificial sau aparate pompe-oxigenator, se pot realiza perfuzii artificiale ale întregului organism, în diferite scopuri.

În by-pass-ul cardio-pulmonar total, circuitul extracorporeal urmează un drum aproape întotdeauna acelaşi în afara organismului (fig. 5).

Sîngele venos este drenat din cele două vene cave, prin intermediul unor canule şi, cu ajutorul forţei gravitaţiei, într-un rezervor venos. De aici, este preluat de o pompă şi condus în oxigenator. După efectuarea schimburilor gazoase extracor-

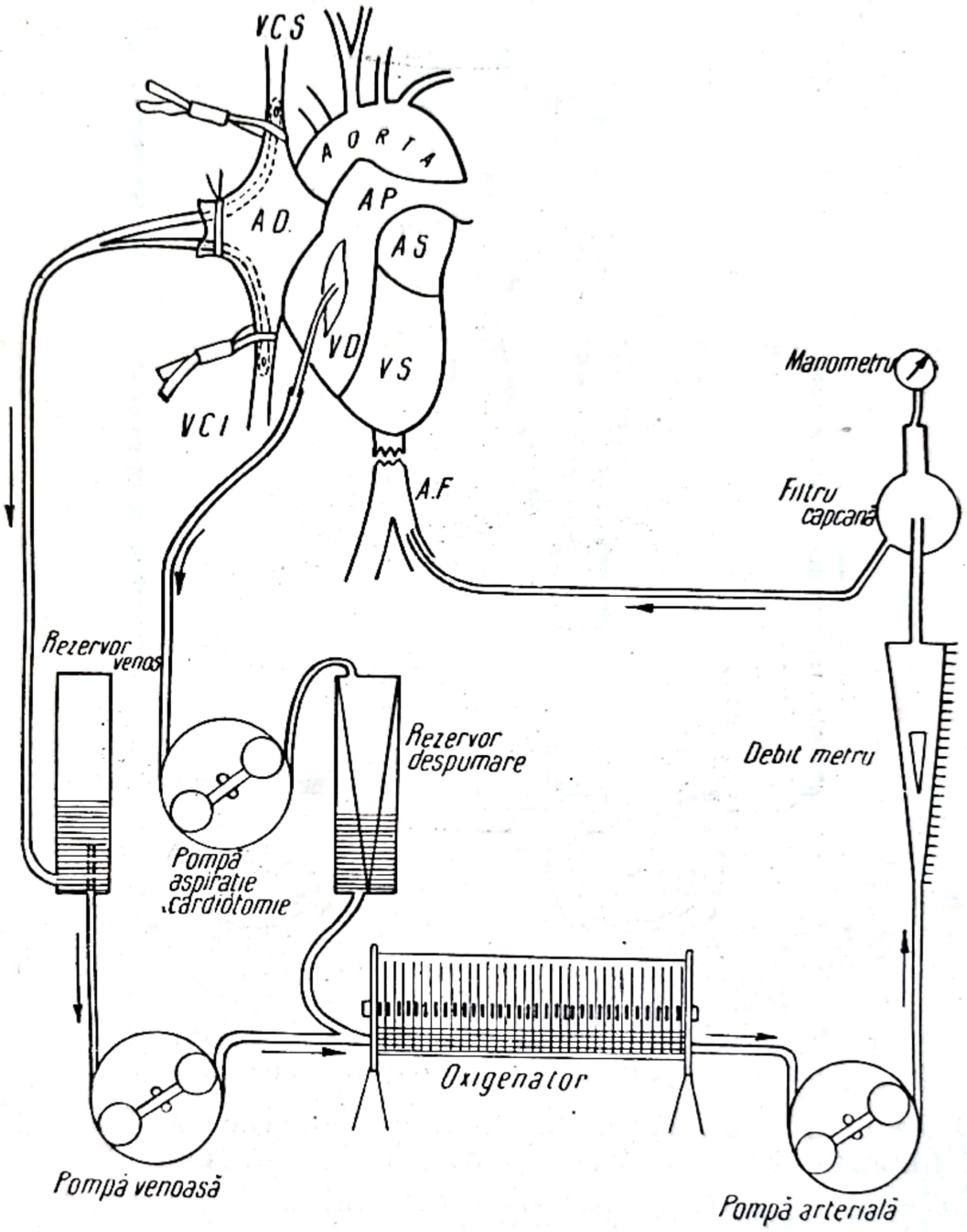


Fig. 4. — Schema perfuziei artificiale a întregului organism cu excluderea inimii şi plămînilor din circulaţie.

Scanned with OKEN Scanner

poreale, sîngele este pompat sub presiune, înapoi în patul vascular al pacientului la nivelul unei artere periferice mari (subclavie, femurală, iliacă externă). În această situaţie, inima şi plămînul sînt excluse din drumul sîngelui prin organism.

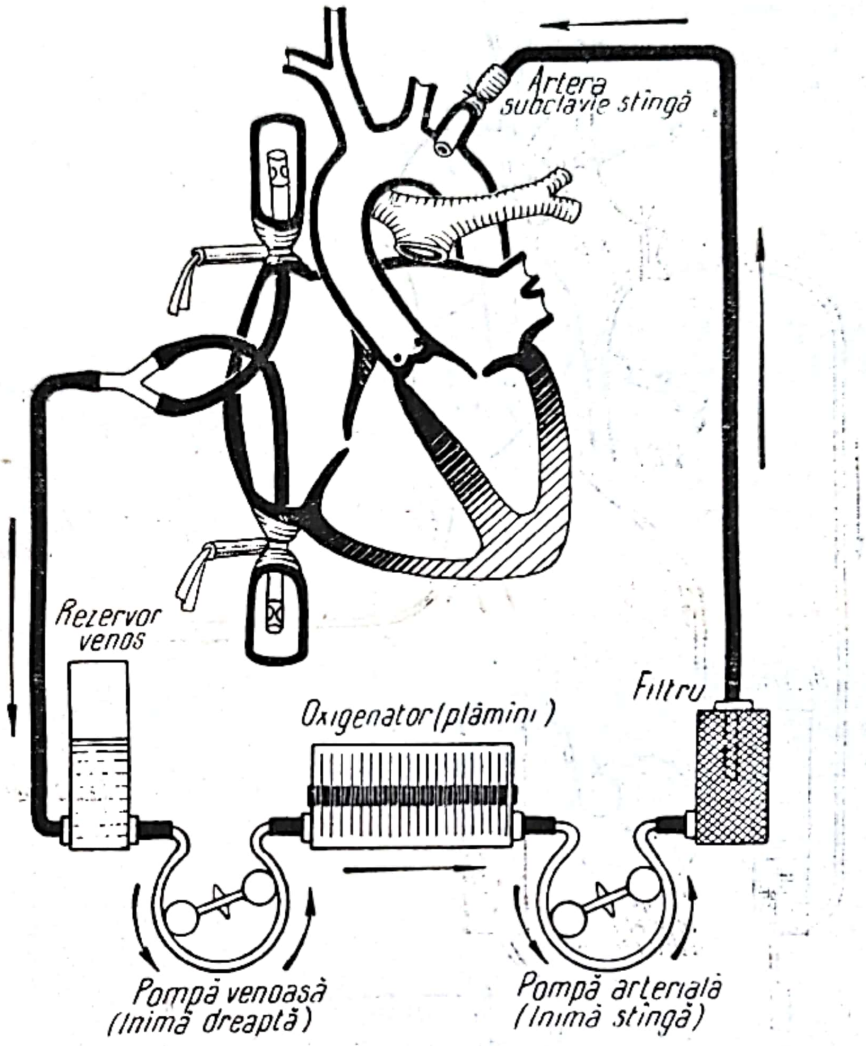


Fig. 5. — Schema generală a unei perfuzii artificiale a întregului organism (Circulaţie extracorporeală totală).

Orice aparat inimă-plămîn artificial efectuează cel puţin două funcţii importante : pompează şi oxigenează sîngele.

În ceea ce priveşte aşa-zisul cord artificial, respectiv *pompele* aparatului, nu există astăzi suficiente date pentru a ne permite o evaluare corectă a randamentului pe care-l dă.

Din numărul mare de pompe care se utilizează astăzi, vom aminti :

A. Pompe cu sistolă şi diastolă separată :

— cu membrane şi valve de admisie şi ejecţie (Dalle-Schuster).

— cu acţiune asupra unei coloane mobile de sînge (Crafoord-Björk, Clowes, Melrose).

B. Pompe cu flux continuu :

— pompa rotativă (Issekutz-De Bakey)
— pompa digitală (Sigmamotor).

Dintre acestea, se poate spune totuși că pompele care funcționează pe principiul valvelor interne mobile, ca și pompele digitale ocluzive, sînt mai traumatice pentru sînge decît toate celelalte tipuri.

O altă parte esențială a unui asemenea agregat este *oxigenatorul* sau, mai corect spus, plămînul artificial sau organul schimburilor gazoase extracorporeale. Astăzi se folosesc o serie de modele și de tipuri, toate bazîndu-se pe 3 principii clasice de oxigenare artificială:

a) barbotajul sîngelui cu un jet de oxigen (W. von Schröder, 1882).

b) stabilirea unei pelicule fine de sînge, pe o suprafață întinsă, în contact cu amestecul gazos (Max von Frey, Max Gruber, 1885).

c) realizarea schimburilor gazoase prin intermediul unei membrane semipermeabile (W. J. Kolff, G. Clowes, 1956).

Bazîndu-se pe aceste principii, a fost construită o serie întreagă de oxigenatoare, din care citățm:

— oxigenatorul cu barbotaj (Clark, Gollan, Gupta)
— oxigenatorul cu coloană de înspumare (aparatul AIK—57).
— barbotajul simplu (De Wall-Lillehei, Paolucci, Tossatti)
— cilindrul turnant vertical (Dodrill)
— tubul spiral rotativ (Jongbloed)
— oxigenatorul cu cilindrii rotativi (Björk)
— oxigenatorul cu discuri de sită (Dannis)
— oxigenatorul cu discuri rotative separate (Björk).
— oxigenatorul cu ecrane verticale (Meyer-Wegener-Ney)
— oxigenatorul cu site verticale (Gibbon)
— oxigenatorul cu membrană (Kolff, Clowes).

Toate aceste oxigenatoare prezintă avantaje și inconveniente. Numărul mare al acestor aparate este suficient pentru a vedea lipsa unui punct de vedere comun asupra plămînului artificial ideal.

În afara celor două părți componente esențiale — pompe și oxigenator — un aparat inimă-plămîn artificial trebuie să conțină o serie de *accesorii*, cum ar fi canule de admisie și de ejecție, tubulatură conectoare, rezervoare, filtre, aparate de control al parametrilor fiziologici ce trebuie înregistrați continuu în timpul perfuziei și, în sfîrșit, o serie de piese mecanice și electronice a căror perfecțiune de construcție trebuie să asigure o funcționare ireproșabilă.

Aplicarea practică a acestor aparate de circulație extracorporeală însă, cu toată perfecțiunea lor, a demonstrat pe lîngă marile avantaje pe care le creează echipei operatorii (de a lucra în interiorul inimii sub controlul direct al vederii) și reversul așteptărilor și anume că perfuzia artificială a întregului organism, chiar limitată în timp, produce în biologia organismului perfuzat o serie de tulburări care merg de la modificări simple, reversibile, pînă la alterații grave, adesea letale, mai ales la pacienții a căror condiție preoperatorie este precară.

Cu timpul, mortalitatea globală legată de folosirea acestei metode a fost redusă de la cifra impresionantă de 60—70% la nivelul

actual de 20—25%, datorită îmbunătățirii condițiilor de tehnică în general și datorită precizării indicațiilor și tacticii chirurgicale.

Tehnica chirurgicală specifică operațiilor pe inima deschisă s-a perfecționat din ce în ce datorită înlăturării tuturor factorilor nocivi din punct de vedere tehnic sau biologic. Totuși, obținerea unui cîmp chirurgical propice realizării actului operator, s-a lovit de o serie întreagă de complicații tehnice și fiziologice, inerente aplicării acestei metode, cum ar fi în primul rînd cantitatea mare de sînge ce trece totuși prin inimă în timpul excluderii acesteia din circulație și în al doilea rînd contracțiile cardiace ce persistă și în timpul funcționării mașinii inimă-plămîn artificial.

Este binecunoscut faptul că după obstrucția venelor cave și dirijarea sîngelui din aceste vase în linia venoasă a aparatului inimă-plămîn artificial și apoi pomparea înapoi în organismul bolnavului a sîngelui oxigenat, considerînd chiar că valvele aortice și pulmonare sînt continente, în inimă intră totuși o cantitate apreciabilă de sînge în mod normal, iar la bolnavii cu diferite defecte septale sau valvulare acest flux este uneori enorm. Se știe că în inima dreaptă se scurge continuu debitul coronarian. Tot în inima dreaptă revine o parte din sîngele care a fost surprins în patul vascular pulmonar în momentul excluderii plămînilor din circulație.

În inima stîngă se întoarce de asemenea o cantitate importantă din sîngele surprins în plămîni în momentul începerii perfuziei, sîngele din circulația bronhică și sîngele care traversează retrograd sigmoidele aortice.

Este simplu de înțeles că în situația anatomo-funcțională creată de un defect cardiac congenital, cantitatea de sînge ce intră în cavitățile inimii în cursul perfuziei este uneori foarte mare datorită defectului însuși, a circulației colaterale care s-a dezvoltat în sens compensator și datorită comunicării libere care există adesea între inima stîngă și cea dreaptă.

Acest debit sanguin ajunge la cifre de aproximativ 800—1000 ml/minut, reprezentînd astfel aproape 25% din debitul total al mașinii (Kirklin). Acest fapt are două consecințe neplăcute: în primul rînd împiedică vizibilitatea și desfășurarea timpilor operatori intracardiaci și în al doilea rînd reprezintă o pierdere imensă de sînge, care pe întreaga durată a perfuziei ar ajunge la cîțiva zeci de litri.

Pentru a evita aceste complicații incompatibile cu realizarea corectă a chirurgiei intracardiace s-a imaginat sistemul de aspirație și recuperare a sîngelui din cavitățile inimii deschise, atașat la aparatul inimă-plămîn artificial, care aduce în circulația extracorporeală și mai departe în patul vascular al pacientului tot sîngele care intră în inimă pe diferite căi, realizînd astfel un cîmp chirurgical intracardiac mai clar. Totuși, acest sistem de lucru oferă vizibilitatea suficientă numai în unele cazuri, atunci cînd cantitatea de sînge ce revine în inimă nu este prea mare și cînd contracțiile cardiace nu stînjenesc actul operator.

În multe situații însă acest debit de sînge este așa de mare încît depășește posibilitățile sistemelor de aspirație.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a îmbunătăți și mai mult condițiile de lucru în interiorul inimii, s-a imaginat și se practică *stopul cardiac electiv* sau *cardioplegia*.

Acest procedeu constă în injectarea în arterele coronare a unui drog cardioplegic care oprește inima în diastolă, realizînd o liniște completă în cîmpul operator.

Stopul cardiac electiv poate fi realizat prin mai multe mijloace.

Astfel, stopul medicamentos constă în injectarea în arterele coronare (prin aorta clampată la 2—3 cm deasupra valvelor sigmoide) a unui drog cardioplegic, cum ar fi: acetilcolina, clorura de potasiu sau citratul de potasiu.

Stopul cardiac anoxic constă numai în clamparea aortei deasupra emergenței arterelor coronare realizînd o hipoxie marcată a miocardului care oprește activitatea sa contractilă.

Stopul cardiac se mai poate induce prin hipotermie locală (răcind inima *in situ* sub temperatura de 16°C), prin hipotermie asociată cu injectarea unui drog cardioplegic sau prin coborîrea temperaturii întregului organism sub 12°C — limită dincolo de care inima nu mai posedă activitate contractilă sau electrică.

Noi am investigat pe rînd aceste procedee și am ajuns la o serie de concluzii care permit evaluarea științifică a metodei și, mai ales, stabilirea unor indicații judicioase în funcție de necesitățile chirurgicale (durata operației, profunzimea stopului, genul malformației de operat) și de starea inimii și a bolnavului (rezervă miocardică, vîrsta leziunii, existența aritmiilor etc.). Astfel putem spune, pe baza rezultatelor obținute, că stopul anoxic este cel mai nociv și cel mai puțin indicat, rămînînd numai ca o măsură excepțională, atunci cînd nu se pot folosi alte metode.

Cea mai puțin nocivă și cea mai indicată metodă de realizare a stopului cardiac este, în impresia noastră, hipotermia locală sau generală, care poate fi folosită în orice împrejurare.

Stopul cardiac medicamentos are indicații precise, de la caz la caz, în funcție de necesitățile chirurgicale și de afecțiunea căreia i se adresează.

În timpul stopului, inima devine flască, nemișcată, inexcitabilă, iar cantitatea de sînge care revine în cavitățile sale, în timpul perfuziei, este foarte redusă, deoarece în sinusul venos și în mod retrograd din aortă, fluxul este aproape inexistent (aorta fiind clampată distal de orificiile arterelor coronare).

Reducerea fluxului sanguin în cord prezintă pentru organism un avantaj, pentru că trauma mecanică a sîngelui în circuitul extracorporeal este redusă direct proporțional cu cantitatea de sînge aspirat din cavitățile inimii. Chirurgul poate explora în liniște interiorul cavităților cardiace, sub controlul direct al vederii, într-un cîmp nemișcat, clar, aproape lipsit de sînge, și poate corecta, după inventarierea leziunilor și stabilirea unui diagnostic definitiv, defectele intracardiace, fără grabă, deoarece limita de securitate presupusă pentru stopul cardiac este de aproximativ 40—60 minute.

Pericolul emboliei gazoase este aproape complet înlăturat prin

utilizarea acestei metode. De asemenea, stopul cardiac electiv reprezintă o economie importantă în ceea ce privește cheltuiala de energie și implicit necesitățile metabolice ale miocardului.

Astfel, consumul de oxigen al unui miocard care se contractă normal este de 1,5 cm^3/100 g țesut/minut, al unei inimi în fibrilație 1,1 cm^3/100 g țesut/minut, iar al unei inimi în stop de 0,15 cm^3/100 g țesut/minut (Keever, Asceulova).

Din datele de mai sus reiese că metabolismul inimii în timpul asistolei elective este redus la aproximativ a zecea parte din metabolismul cordului normal, care se contractă.

Accidentele care pot întovărăși inducerea stopului cardiac electiv în afara aritmiilor, a căror explicație este încă în stadiul controverselor de interpretare, sînt produse în general de anoxia miocardului, datorită, fie unor erori de tehnică, fie unor erori de indicație, fie unor aprecieri inexacte ale stării funcționale a miocardului.

Simplitatea realizării și avantajul considerabil pe care-l oferă chirurgului fac din inducerea stopului cardiac electiv un adjuvant prețios în tratamentul chirurgical al unor defecte cardiace congenitale sau dobîndite.

Într-o serie de cazuri însă, această metodă nu numai că devine inutilă, dar deseori este periculoasă; de aceea trebuie aplicată cu discernămînt.

În primul rînd, defectele mai simple de la nivelul septului interatrial sau al atriilor în general nu necesită, pentru corectarea chirurgicală, inducerea stopului cardiac.

În al doilea rînd, leziunile aparatelor valvulare, care necesită o permanentă supraveghere și o continuă retușare a reparației sau plastiei chirurgicale, reclamă în mod absolut menținerea contracțiilor cardiace și a unui debit intracardiac cel puțin intermitent, pentru a putea estima importanța anomaliei și perfecțiunea reparației chirurgicale.

În sfîrșit, în a treia categorie de cazuri se plasează pacienții vechi purtători ai unei cardiopatii cu un miocard ineficient, hipertrofiat, hipercxcitabil și sensibil la hipoxie, cazurile a căror reparare chirurgicală necesită un timp mai lung de 40—50 minute, limită aproximativă a așazisei securități a stopului cardiac electiv.

Din cele enunțate pînă acum se conturează faptul că stopul cardiac electiv își păstrează toate calitățile ca metodă și este aparent lipsit de pericole, atunci cînd este folosit cu indicație precisă și cînd circulația generală, înainte și după inducerea stopului cardiac, este suportată de o perfuzie artificială eficientă.

Dacă aceste condiții nu sînt respectate — și studiile aprofundate de histologie, histochimie și rezultatele experimentale și clinice au demonstrat-o — stopul cardiac electiv produce alterații grave, perturbații ireversibile la nivelul miocardului, antrenînd fibrilația ventriculară terminală sau ineficiența definitivă a mușchiului cardiac.

Astfel, studiul experimental al eficienței mușchiului cardiac, utilizînd curbele Starling, a demonstrat o reducere considerabilă a forței de contracție a miocardului după stopul cardiac anoxic mai lung de 10—

Scanned with OKEN Scanner

—15 minute și după stopul cardiac indus cu citrat de potasiu pe o perioadă de timp mai lungă de 30—40 minute. De asemenea, examenele histopatologice au arătat o serie de alterații, de la simplul extravazat sanguin, peteșii și edem, pînă la alterații intrafibrilare cu degradarea nucleului și alterarea structurilor celulare.

Din seria defecțiunilor de tehnică menționăm :

a) perfuzie la debite reduse față de nevoile metabolice ale organismului perfuzat ;

b) oxigenarea insuficientă ;

c) ocluzia mecanică a unei ramuri coronariene importante ;

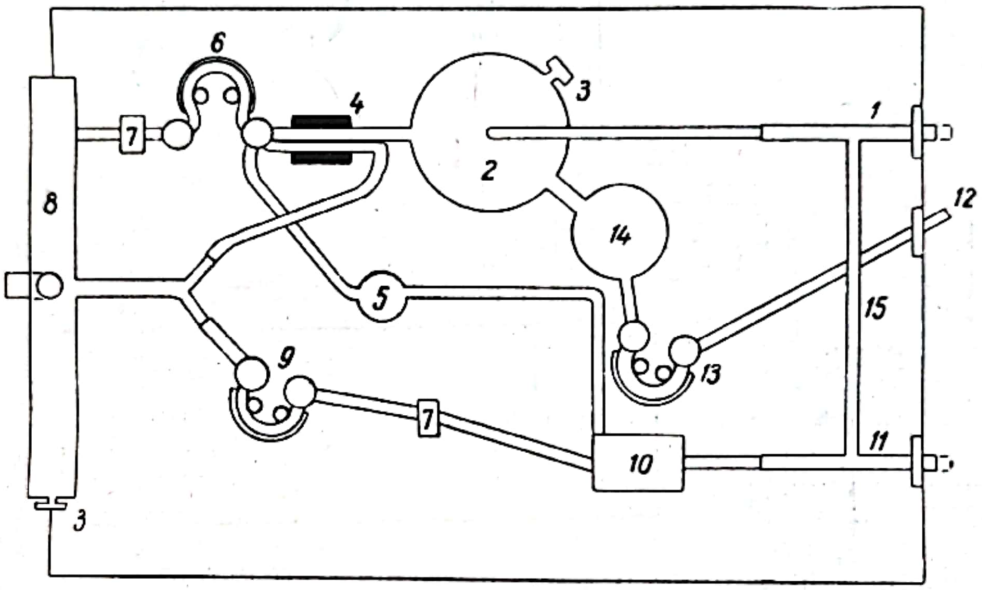


Fig. 6. — Schema circuitului extracorporeal al aparatului inimă-plămîn artificial Gibbon-Mayo.

1. intrarea sîngelui venos de la pacient ; *2.* rezervor venos ; *3.* sistem de detecție a nivelului de sînge din rezervorul venos și din oxigenator ; *4.* mecanism de ocludere intermitentă ; *5.* rezevor de depozit ; *6* ; pompă de recirculare ; *7.* detector de suprapresiune ; *8.* oxigenator ; *9.* pompă arterială ; *10.* filtru ; *11.* ieșirea sîngelui arterializat spre pacient ; *12.* intrarea sîngelui aspirat din cavitățile inimii deschise ; *13.* pompă de aspirație din cardiotomie ; *14.* rezervor pentru recuperarea sîngelui din cardiotomie ; *15.* linie de recirculare în interiorul aparatului.

d) embolie gazoasă la nivelul coronarelor ;

e) forțarea travaliului unui miocard inapt prin hipoxie să suporte sarcina întregii circulații (defibrilarea unui cord insuficient oxigenat).

În fapt acestea sînt numai cîteva exemple asupra importanței fiecărui element din cursul perfuziei artificiale a organismului.

În interpretarea generală a eficienței aparatelor de perfuzie și în înțelegerea fenomenelor legate de perfuzia artificială sînt încă o serie de fapte mai greu de elucidat.

Astfel, spre exemplu, aparatul Gibbon-Mayo (fig. 6) lucrează cu un debit egal cu debitul cardiac normal și utilizează un oxigenator cu site verticale, pe cînd aparatul DeWall-Lillehei (fig. 7) lucrează la debite mult reduse față de normal, folosind un oxigenator cu coloană de înspumare. Cu toate deosebirile marcante în modul de funcționare, rezultatele

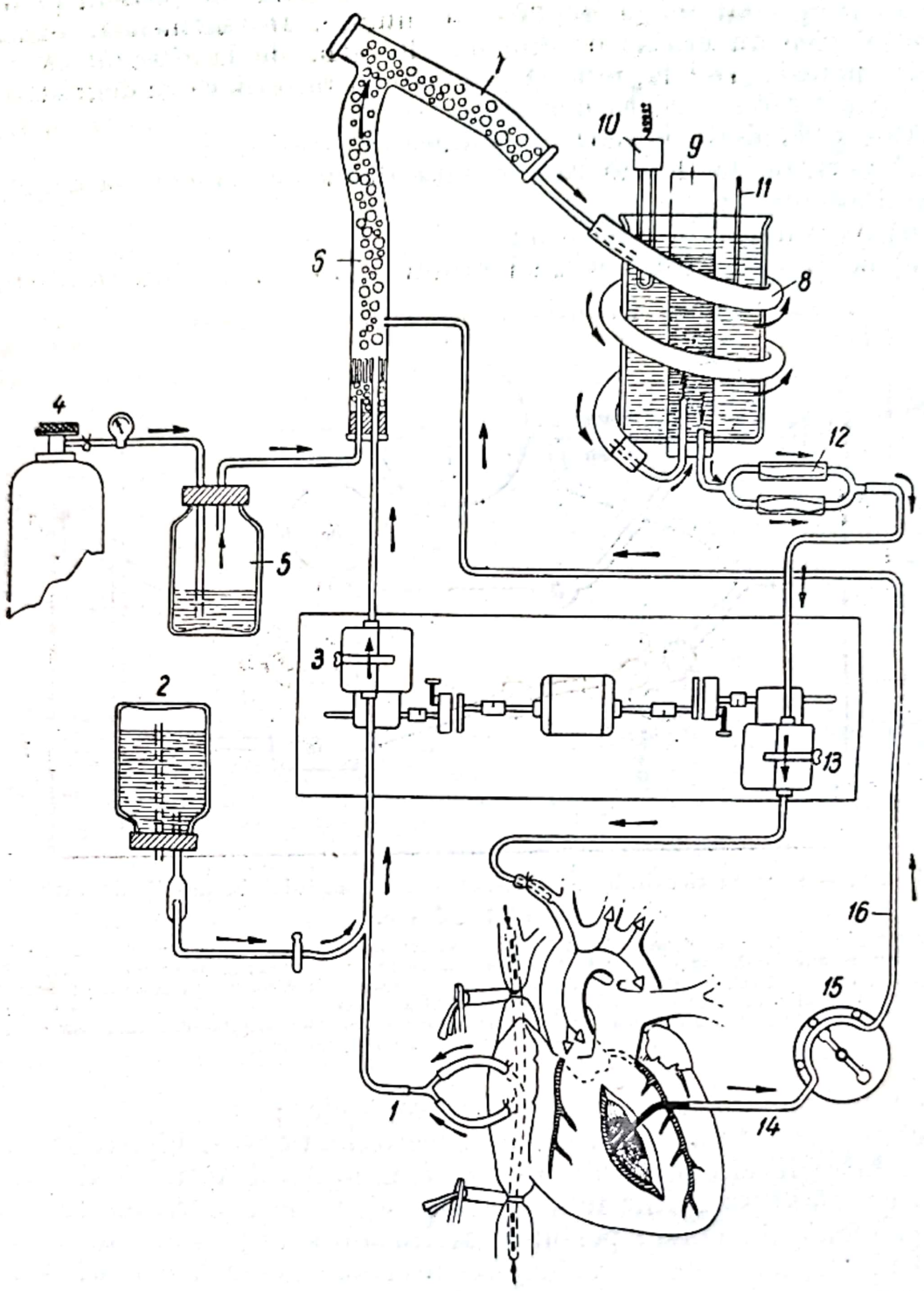


Fig. 7. — Schema circuitului extracorporeal al aparatului inimă-plămîn artificial Lillehei-DeWall.

1. aspirația venoasă de la pacient; *2.* rezervor de depozit; *3.* pompă venoasă (sigma); *4.* butelie oxigen; 5. umidificator; 6. oxigenator; *7.* coloană de înspumare; *8.* tub helicoidal; *9.* rezervor de sînge arterializat; *10.* rezistență de încălzire; *11.* termometru; *12.* filtru; *13.* pompă arterială (sigma); *14.* aspirație din cardiotomie; *15.* pompă cu role; *16.* circuitul de recuperare al sîngelui din cavitățile inimii deschise.

Scanned with OKEN Scanner

globale obținute cu ambele mașini de perfuzie sînt aproape identice.

Se știe că un debit de perfuzie cît mai apropiat de debitul cardiac normal și o oxigenare identică cu cea produsă în plămînii pacientului — așa cum se întîmplă cu mașina Gibbon-Mayo — este de preferat din punct de vedere fiziologic față de debitele reduse și hiperoxigenarea produsă de aparatul DeWall-Lillehei.

Paradoxul deosebirii flagrante de principii și al identității de rezultate ar putea fi explicat totuși. Sîngele saturat în mod normal cu oxigen (presiune parțială între 130 și 200 mm Hg) trebuie să respecte debitul cardiac normal, deci un debit mare; pe cînd sîngele hiperoxigenat furnizat de coloana de înspumare (presiune parțială 300—500 mm Hg) ar putea oferi același rezultat la nivelul țesuturilor, cu un debit scăzut. Debitul crescut de sînge hiperoxigenat este însă periculos, în primul rînd prin embolia gazoasă care se poate produce din cauza imposibilității unei despumări perfecte, iar în al doilea rînd prin tendința oxigenului de a reveni la starea gazoasă cînd se află la o presiune parțială mare — în mod spontan — sau cînd trece de la o temperatură mai joasă la una mai ridicată (de la circuitul extracorporeal în organismul pacientului).

Pentru a lămuri o parte din datele necunoscute sau aparent controversate legate de utilizarea acestei metode, în laboratorul de organe artificiale și în clinica chirurgicală de la Spitalul Fundeni, am efectuat o serie de cercetări complexe care au aruncat, pentru noi cel puțin, o lumină nouă asupra unor fenomene puțin explicate sau puțin cunoscute pînă în prezent.

Rezultatele acestor cercetări vor fi prezentate pe larg în cadrul lucrării de față. Ne vom permite acum numai să enunțăm pe scurt problemele deosebite pe care le-am abordat, investigațiile efectuate și rezultatele obținute, rezultate care de fapt ne-au condus la punerea la punct a metodei în măsura în care să poată fi utilizată în clinică și mai mult, pentru a avea explicația științifică și concluzia practică a unor necunoscute care deseori declanșează sau accentuează drama funcțională, cu precădere, cardio-respiratorie din cursul operațiilor pe cord deschis la „adăpostul circulației extracorporeale.

1. Mecanismele coagulării în cursul circulației extracorporeale sînt modificate. Aceste modificări depind și de modul de recoltare și stocare a sîngelui, de natura circuitului biologic al aparatului pompe-oxigenator, de folosirea aparatului și de neutralizarea corectă postoperatorie a heparinei.

Numeroase lucrări insistă asupra importanței suprafețelor netede, nehidrofile și curate ale circuitului, asupra modificărilor trombocitelor și fibrinogenului și asupra necesității controlului continuu de laborator a heparinei și factorilor fibrinolitici.

Noi am urmărit, în cercetările noastre, atît coagulabilitatea globală a sîngelui, cît și modificările fiecărei faze a procesului în parte și am ajuns la următoarele constatări nesemnalate de alți autori:

a) Investigarea fazei I a coagulării dă indicațiile cele mai largi, atît asupra stării factorilor coagulanți și anticoagulanți, cît și asupra iminenței activării procesului fibrinolitic.

b) În cursul perfuziei totale a organismului se dezvoltă anticoaguline de tip antitromboplastinic, iar după protaminare, anticoaguline de tip antitrombinic (probabil heparină „amputată" de funcțiile biochimice antitromboplastinice, protamină esterificată cu proprietăți anticoagulante sau antitrombină progresivă).

2. Asupra posibilităților de apreciere a traumatismului sanguin am arătat într-o altă serie de cercetări următoarele :

a) Factorii coagulanți pot fi folosiți ca indicatori ai traumatismului sanguin produs de trecerea sîngelui prin circuitul propriu al aparatului cord-pulmon artificial.

b) Concentrația hemoglobinei plasmatice este utilă, dar insuficientă pentru aprecierea traumatizării sîngelui în circuitul aparatului ; în experiențe de circulație extracorporeală, cu și fără un organism viu în circuit, am constatat că, în timp ce în experiențele *in vitro* hemoglobina plasmatică prezintă o creștere proporțională cu durata trecerii sîngelui prin circuit, în experiențele *in vivo* această creștere prezintă variații mari, din cauza stocării hemoglobinei din plasmă în sistemul reticulo-histiocitar, din cauza eliminării sale prin rinichi și din cauza metabolizării sale intravasculare.

c) Trombocitele reprezintă elementul de apreciere cel mai sensibil și mai individualizat, deoarece se modifică în mod similar atît în experiențele *in vivo*, cît și în experiențele *in vitro*.

d) Rezistența osmotică a hematiilor are valoare cu totul aproximativă ; ea se modifică în mod variabil de la un caz la altul datorită multitudinii factorilor care o pot influența (pH, temperatură, heparină etc.).

e) O investigație corectă a gradului de traumatizare sanguină în cursul circulației extracorporeale trebuie să se facă pe baza determinărilor simultane a următoarelor constante sanguine : trombocitele, hemoglobina plasmatică, hematocritul și hematiile.

3. Studiind modificările balanței anion-cation, am semnalat pentru prima dată importanța hemoglobinei plasmatice în producerea acidozei metabolice din cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total și din perioada postperfuzională. Hemoglobina plasmatică este o oxihemoglobină în care oxigenul este legat mai mult decît printr-o simplă adițiune, și de aceea acționează ca un acid de tărie mai mare decît a acidului carbonic sau a oxihemoglobinei din hematie ; hemoglobina plasmatică își pierde caracterul de componentă a unui tampon, devine un veritabil acid fix și contribuie în mod considerabil la scăderea pH-ului în cursul circulației extracorporeale.

4. Pentru urmărirea evoluției intraoperatorii și pentru prognosticul postoperator, am introdus în explorația curentă teste de mare sensibilitate, privind modificările unor elemente din complexele energo-enzimatice cu specificitate însemnată pentru suferința miocardului și anume : transaminaza glutamic-oxalacetică, transaminaza glutamic-piruvică, aldolaza, glutationul. Astfel, transaminaza glutamic-oxalacetică poate crește cu 50—60% față de cifrele normale în cursul circulației extracorporeale (și într-o mai mică măsură aldolaza și transminaza glutamic-piruvică). Glutationul redus crește de asemenea de aproximativ 2—3 ori.

5. Circulația extracorporeală prin ea însăși, dacă este bine condusă nu produce modificări ale activității electrice a creierului și a cordului.

Scanned with OKEN Scanner

Electroencefalograma este elementul de control cel mai prețios asupra circulației cerebrale; din această cauză traseele trebuie urmărite atît înainte, cît și în timpul și după perfuzia artificială. O aplatizare a traseului electric cerebral ne atrage atenția asupra unei insuficiențe de irigare a creierului, din cauza presiunii arteriale scăzute sau din cauza unui debit general micșorat.

Modificările EEG — ca și cele ECG — cele mai pregnante apar la canulările și decanulările venoase, prin obstrucția venelor cave. Se recomandă ca aceste manevre chirurgicale să fie făcute într-un timp cît mai scurt.

Electrocardiograma mai poate fi alterată în momentul ventriculotomiei și sub influența injectării de citrat de K. După repornirea cordului, care a fost oprit cu citrat de K, se mai observă timp de 10—60 minute aspecte electrice de impregnare potasică a miocardului.

În practică, electroencefalograma este utilă și în perioada de după întreruperea circulației extracorporeale, indicînd starea de echilibru a circulației cerebrale. O aplatizare a EEG indică necesitatea urgentă de a se relua circulația extracorporeală. ECG și EEG controlează și indică atitudinea chirurgicală în perioada de adaptare a organismului, trecerea de la by-pass cardio-pulmonar la circulația proprie a pacientului.

Cu toate că ne interesează această metodă, în primul rînd în scopul practic al realizării chirurgiei pe inima deschisă pentru corectarea defectelor cardiace congenitale și dobîndite, trebuie să menționăm aici că interesul și importanța acestui procedeu se situează la loc de frunte și în multe alte domenii de activitate, cum ar fi fiziologia și fiziopatologia (prin studiile complexe pe care le pot realiza cu ajutorul acestei metode), medicina internă și urologia (prin dializa extrarenală), oncologia (prin perfuziile cu citostatice), neurochirurgia (prin perfuzia hipotermică), obstetrica (prin perfuzia imaturilor în așa-zisa placentă artificială) și poate multe altele.

Totuși în ceea ce privește chirurgia inimii, metoda reprezintă fără exagerare revoluția chirurgiei cardiace moderne. Avertizat fiind de complexitatea metodei, îmi voi permite să schițez drumul de urmat în acest domeniu de lucru:

— utilizarea experimentală a unui aparat „pompe-oxigenator" după o prealabilă testare mecanică reprezintă prima etapă a lucrului de laborator;

— realizarea unor perfuzii parțiale cu canulare periferică fără torace deschis crează obișnuința manipulării aparaturii și evită complicațiile și traumatismele actului chirurgical laborios în torace;

— realizarea perfuziei totale cu canulare periferică, cu torace deschis însă fără atacul direct al cordului;

— perfuzia întregului organism după canulare centrală cu posibilitatea abordării interiorului cavităților inimii.

Urmărind aceste etape de lucru, de cele mai multe ori succesul este de partea echipei operatorii.

Considerînd etapa experimentală încheiată, urmează întrebarea esențială, în ce sens poate fi fructificată această metodă în clinică? În

afara unui răspuns formal care ar spune, simplu, „ca adjuvant în chirurgia inimii", trebuie statornicită o serie întreagă de condiții fără de care utilizarea clinică a circulației extracorporeale rămîne în domeniul diletantismului periculos.

Aceste condiții obligatorii credem că sînt următoarele :

1. Diagnostic precis stabilit cu toate mijloacele moderne de investigație.

2. Pregătirea adecvată a pacientului și a întregului sistem de perfuzie cu toate agregatele tehnice accesorii.

3. Realizarea unei perfuzii excelente, fapt care — cu alte cuvinte — s-ar putea exprima astfel : oxigenare perfectă, debit convenabil, reechilibrare electrolitică intraperfuzională perfectă.

4. Gest operator corect și complet, ceea ce înseamnă repararea corectă a tuturor leziunilor intra- și extracardiace și restabilirea unei hemodinamici cît mai aproape de cifrele normale într-un timp relativ scurt.

5. Îngrijire postoperatorie adecvată.

Pentru a realiza aceste condiții este nevoie în continuare de o serie de factori care în fond sancționează succesul sau eșecul rezultatelor obținute.

În primul rînd, pentru aplicarea unei astfel de metode este nevoie de o echipă complexă și omogenă în care fiecare membru, fiziologul, chirurgul, cardiologul, medicul de laborator, electronistul, anestezistul, chimistul, mecanicul, radiologul, tehnicianul, să cunoască perfect ce are de făcut, în ce moment trebuie să intervină și cît să prețuiască colaborarea științifică. O echipă bine antrenată, pasionată, inițiată și stabilă, acționînd într-o simbioză fecundă, este de fapt cheia succesului, mai ales atunci cînd dispune de posibilități tehnice adecvate pentru realizarea scopului.

În al doilea rînd, este vorba chiar de aceste posibilități tehnice, de suportul material al realizării ideilor, de aparatura și instrumentarul care în număr suficient și de cea mai bună calitate garantează exactitatea rezultatelor și succesul aplicării practice a unei metode ca aceasta.

În sfîrșit, în al treilea rînd, în afara tuturor instrumentelor și aparatelor este nevoie de formarea medicului prin continuă instrucție și antrenament, prin muncă neîntreruptă și perseverentă, prin continuă activitate și corectă interpretare a succeselor sau a eșecurilor profesionale.

Intrînd acum în domeniul concret al posibilităților pe care le realizează circulația extracorporeală în chirurgia inimii, putem spune că, în afara unor maladii complexe care se află deasupra resurselor chirurgicale, toate celelalte boli cardiace congenitale sau dobîndite beneficiază într-un anumit moment al evoluției lor de terapeutica chirurgicală.

Astfel putem enumera :

— Defectele septului interatrial de tip *ostium primum*.

— Canalul atrio-ventricular comun cu sau fără atingeri ale valvelor vecine.

— Defecte ale septului interventricular.

— Trilogia Fallot.

— Tetralogia și pentalogia Fallot.

Scanned with OKEN Scanner

— Stenoza arterei pulmonare, valvulară sau/și infundibulară.
— Fereastra aortico-pulmonară.
— Implantarea anormală a venelor pulmonare în cord.
— Transpoziția marilor vase.
— Anevrismele rupte ale sinusului Valsalva.
— Stenoza aortică — valvulară, subvalvulară sau supravalvulară.
— Insuficiența aortică.
— Insuficiența mitrală.
— Tumorile inimii.
— Anevrismele ventriculare (după infarct).

Datele din literatură, rezultatele noastre experimentale și numărul redus al cazurilor clinice ne dau posibilitatea să mărturisim că în afara tuturor factorilor care guvernează reușita utilizării clinice a perfuziei artificiale a întregului organism în chirurgia inimii, factori ce în parte au fost menționați, mai există și mulți alții, cum ar fi : indicația operatorie, momentul intervenției, calea de atac, tehnica parachirurgicală specială pentru fiecare caz în parte. Astfel, diferența dintre canularea arterei subclaviculare și canularea femuralei pentru reinjectarea sîngelui arterial este, superficial privită, ca lipsită de importanță ; consecințele însă sînt mult mai grave decît s-ar părea. Plasarea unui cateter în atriul stîng — manevră chirurgicală simplă — reprezintă pentru fiziologia perfuziei artificiale uneori un factor hotărîtor. Abordarea mai întîi a stenozei pulmonare și apoi a defectului interventricular într-o tetralogie Fallot este o ordine plină de logică și urmată de consecințe practice esențiale.

Insuflarea plămînilor în timpul perfuziei totale cu O_2 + helium, într-o anumită proporție și la o anumită presiune, reprezintă o manevră de protecție a plămînului mai importantă chiar decît infiltrația hilului cu novocaină.

Menținerea inimii în stare de fibrilație ventriculară timp de cel puțin 10 minute după declamparea aortei ar părea un act imprudent, cînd în fond buna oxigenare a miocardului înaintea defibrilării electrice este un act de prudență în menajarea mușchiului cardiac.

Am insistat asupra acestor fapte pentru a sublinia complexitatea fenomenelor care-și dau întîlnire în jurul metodei pe care încercăm s-o luminăm puțin în cadrul acestei lucrări.

Cu toate avantajele pe care le prezintă circulația extracorporeală pentru chirurgia inimii, desigur că metoda poartă și o serie de servituți care în parte au fost sau vor fi înlăturate.

De la cele cîteva leziuni cardiace operabile pînă acum cu ajutorul tehnicilor oarbe sau cu ajutorul hipotermiei moderate, s-a ajuns astăzi să se poată aborda și corecta complet un mare număr de boli ale inimii.

Totuși, chirurgia nu are posibilitatea să domine toată gama leziunilor cardiace cunoscute din două motive :

În primul rînd pentru că există malformații care se află deasupra resurselor chirurgicale actuale — malformații grave care nu vor putea fi corectate decît prin înlocuirea completă și permanentă a inimii bolnave cu o altă inimă sănătoasă sau cu o inimă mecanică și drumul spre această realizare este foarte lung încă.

În al doilea rînd există malformații complicate care nu pot fi co-

rectate pentru că starea mușchiului cardiac și complexitatea leziunilor nu permite abordarea lor chirurgicală în deplină securitate numai la adăpostul circulației extracorporeale.

Pentru această a doua categorie de maladii am considerat teoretic că realizarea unui stop circulator complet de 60 — 70 minute la temperaturi centrale joase, în jurul a 5—6°C, induse tot cu ajutorul unui aparat inimă-plămîn artificial, ar oferi condiții mult mai bune de lucru în interiorul inimii și în același timp ar pune organismul la adăpost de factori nocivi, greu de suportat în normotermie.

După un lung șir de investigații și experimentări începute din primăvara anului 1960 și pe baza unor date din literatură am ajuns să constatăm cu supozițiile teoretice și ipotezele de lucru s-au verificat practic și că stopul circulator complet în hipotermie profundă — indusă cu ajutorul unui aparat pompe-oxigenator — reprezintă un mare pas înainte în chirurgia leziunilor cardiace și extracardiace, lărgind nu numai cîmpul de acțiune al chirurgiei, dar deschizînd orizonturi noi în domeniul fiziologiei organismelor la temperaturi joase.

Tehnica hipotermiei profunde indusă cu un aparat pompe-oxigenator în scopul realizării unui stop circulator complet se lungă durată prezintă următoarele avantaje incontestabile în comparație cu circulația extracorporeală în normotermie :

— Liniște operatorie completă de lungă durată (40—60 minute).

— Răcire și încălzire rapidă, mai întîi a organelor centrale, cu posibilitatea de a induce o răcire diferențială după necesitățile chirurgicale.

— Folosirea unui aparat simplu și de dimensiuni mici.

— Cantitate redusă de sînge pentru umplerea circuitelor extracorporeale, eventual amorsare numai cu soluție Ringer.

— Canularea vaselor periferice și începerea perfuziei înainte de deschiderea toracelui.

— Debite reduse cu o diferență arterio-venoasă normală.

— Doză redusă de heparină în timpul răcirii.

— Coagulabilitate normală în timpul încălzirii.

— Cantitatea redusă de sînge citratat sau sînge proaspăt pentru refacerea echilibrului fluido-coagulant.

— Traumă sanguină redusă prin utilizarea unui aparat mic și durată scurtă a perfuziei (răcire : 15—20 minute, încălzire : 20—25 minute) chiar și pentru operațiile laborioase.

— Folosirea metodei și pentru cazurile de urgență prin simplitatea aparaturii și a cantității mici de sînge necesară umplerii circuitelor.

Toate aceste date reprezintă însă numai punctul de vedere general asupra utilizării metodei. Investigații experimentale efectuate de noi în Clinica chirurgicală Fundeni în ultimele luni pe un număr de peste 60 de perfuzii artificiale ne-au condus la rezultate inedite extrem de interesante. Astfel :

a) Determinarea *in vitro* — cu ajutorul aparatului Warburg-Barcroft — și *in vivo* a consumului de oxigen și a glicolizei anaerobe la nivelul țesutului cerebral, împreună cu polarografia intracerebrală, stabilirea volumului și debitului de sînge cerebral, electroencefalografia și alte teste funcționale și de verificare histologică a acțiunii temperaturilor joase la nivelul creieru-

lui, ne-au condus la stabilirea unor criterii obiective pentru durata întreruperii complete a circulației generale în funcție de temperatură (la 6—8°C — 60 minute).

b) În același timp studii comparative ale consumului de oxigen al diverselor organe ne-au arătat că, în timp ce pragul de securitate pentru creier este situat la 18—20°C, pentru miocard el este mult mai scăzut (10—12°C). În timp ce consumul de oxigen al creierului scade la 20°C cu 64%, consumul de oxigen al miocardului nu se modifică; modificarea sa importantă (scade cu 31%) se produce abia sub 12°C. Astfel se explică observația lui Laborit, care în cercetările sale experimentale a constatat că la o temperatură rectală de 17°C creierul este protejat în timp ce miocardul suferă deseori modificări ireversibile, chiar după un stop circulator de 15—30 minute. În comparație cu observațiile efectuate în condiții de normotermie (cînd cu un aport masiv de glucoză se poate produce un stop circulator de 15 minute fără a apare tulburări miocardice, dar cu apariția de leziuni nervoase), observația făcută în hipotermie la 17°C părea paradoxală.

Noi am stabilit că numai sub 12°C se poate realiza o protecție sigură atît a creierului, cît și a miocardului.

c) Investigații suplimentare privind metabolismul miocardului au arătat că, în cursul stopului circulator total în hipotermie profundă, mecanismul anaerobiotic glicolitic al mușchiului cardiac este mult solicitat și că în perioada reîncălzirii se folosesc ca substanțe de combustie acizi grași alături de glucoză și acid lactic; uneori la sfîrșitul acestei perioade miocardul descarcă în sîngele sinusului coronarian glucoză și acid lactic în cantitate mare, ceea ce înseamnă că refacerea energiei de contracție se realizează pe seama altor metaboliți (coeficientul respirator stabilit de noi în aceste condiții a fost de 0,63—0,78 și indică utilizarea acizilor grași).

d) Alături de aceste modificări metabolice în cursul hipotermiei profunde se produce și o limitare protectoare a difuzibilității ionului K^+ în afara membranei fibrei musculare și a ionului Na^+ înăuntrul celulei.

e) Modificări de același sens se produc și în comportamentul complexelor energo-enzimatice: pentru aceeași durată de perfuzie totală a organismului, scăderea fosforului anorganic și a fosforului hidrolizabil (fosfocreatina, adenozintrifosfatul, adenozindifosfatul etc.) este mai mică în hipotermie profundă decît în normotermie. De asemenea creșterea nivelului sanguin al transaminazelor glutamic-oxalacetică și piruvic-oxalacetică este mai puțin importantă în hipotermie profundă decît în normotermie.

f) Faptul că răcirea rapidă a organismului determină o hiperglicemie inițială explică de ce hemoliza nu crește în aceiași măsură în perfuziile în hipotermie față de cele efectuate în normotermie cu toate că vîscozitatea sîngelui crește de 3—4 ori. De asemenea un fapt important este evoluția particulară a pH-ului sanguin în timpul hipotermiei profunde: pH-ul tinde să crească în by-pass și să revină la normal după ce perfuzia s-a sfîrșit. Această evoluție a pH-ului sanguin pare a fi în corelație nu numai cu reducerea consumului de oxigen, deci cu depresiunea metabolică generală, ci și cu modificările de comportament fizic ale CO_2 în aceste condiții.

Scanned with OKEN Scanner

Hipotermia la 17—20° a făcut obiectul a numeroase cercetări; în prezent există o evidenţă experimentală pentru acest nivel termic, dar datele nu sînt suficient de concludente.

În cercetările noastre asupra hipotermiei profunde (temperatură esofagiană de 6°C) am constatat o serie de modificări funcţionale nesemnalate pe care în parte le-am enumerat. Prezentarea lor în detaliu şi aprofundarea unor aspecte deosebite se va face în parte în volumul de faţă.

Insistînd asupra celor spuse la începutul acestei prezentări cu privire la realizările, posibilităţile şi perspectivele chirurgiei cardiace, care ne apare complexă şi pasionantă mai ales datorită acestui preţios adjuvant care este circulaţia extracorporeală, ne permitem să facem încă o menţiune şi anume că, pe lîngă interesul ştiinţific deosebit, această metodă trebuie să fie considerată mai mult decît suficientă pentru că a demonstrat că poate smulge unei morţi premature un mare număr de fiinţe omeneşti.

BIBLIOGRAFIE

1. Ananiev M. G. i sotr., Eksper. Hirurg., 1958, nr. 3, p. 25.
2. Burakovski V. I. i sotr., Eksper. Hirurg., 1958, nr. 3, p. 48.
3. Cooley D. A. , Surg. Gynec. Obstet., 1958, nr. 5, p. 615.
4. Dodrill F. D. et al., J. Thorac Surg., 1957, nr. 1, p. 60.
5. Gerbode F. , Surg., 1959, nr. 1, p. 1.
6. Ionescu M. şi Păusescu E., *Probleme de fiziopatologie a perfuziei artificiale a oragnismului*, acest volum, p. 55.
7. Kazanski V. I. i Rastrighin N. N., Vestn. Hirurg., 1959, nr. 1, p. 9.
8. Marinescu V., Ionescu M. şi Ionescu L., *Stopul cardiac electiv ca adjuvant în chirurgia cu inima deschisă sub circulaţie extracorporeală*, acest volum, p. 73.
9. Taussig H. B., Circulation, 1958, nr. 3, p. 321.
10. Uglov F. G. i sotr., Vestn. Hirurg., 1955, nr. 7, p. 35.

Scanned with OKEN Scanner

II APARATUL DE CIRCULAȚIE EXTRACORPOREALĂ

Marian Ionescu
Radu Doicescu

Pentru realizarea de perfuzii artificiale, în diverse scopuri, se utilizează așa-zisele aparate de circulație extracorporeală. Orice sistem care permite circularea sîngelui sau a unor lichide în afara și în interiorul organismului în același timp, chiar dacă perfuzează întregul organism sau numai o regiune, chiar dacă lucrează la debite mari sau mici, poartă numele de aparat de circulație extracorporeală sau de perfuzie artificială. După scopurile la care servesc sau după funcțiile pe care le substituie, aceste aparate sînt de mai multe feluri.

Aparatul pompe-oxigenator sau mașina inimă-plămîn artificial este tipul cel mai complex, care servește în general la substituirea funcției cardio-respiratorii și deci la perfuzarea întregului organism.

Aparatul de circulație extracorporeală compus numai din pompe și accesorii — fără oxigenator — servește efectuării unor perfuzii parțiale, regionale, pentru excluderea din circulația generală a unor teritorii bine determinate.

În grupul aparatelor inimă-plămîn artificial, după numărul și caracteristicile pieselor componente — mai ales oxigenator și pompă — aceste agregate mecanice pot fi grupate în multiple categorii asupra cărora nu vom insista aici.

Scopul acestui capitol este să descrie caracteristicile, posibilitățile și performanța aparatelor de circulație extracorporeală pe care noi le folosim în clinica chirurgicală și în laboratorul de organe artificiale de la Spitalul clinic Fundeni.

Pentru a avea o imagine completă și corectă asupra faptelor expuse în continuare, vom începe prin a enunța calitățile ideale ale unui asemenea aparat, pe capitole.

Scanned with OKEN Scanner

Pompele sau inima artificială ar trebui să posede următoarele calităţi:

1. Să producă un debit variabil între 0 şi 5 000 ml/minut.
2. Să realizeze un flux pulsatil, controlabil şi reglabil pe cît se poate prin metode automate.
3. Să nu prezinte modificări brusce de calibru, valve sau zone de retenţie.
4. Toate părţile care vin în contact cu sîngele să fie confecţionate din material inert, rezistent, sterilizabil prin căldură, uşor de manipulat şi ieftin pentru a nu fi reutilizate.
5. Fiind unul din elementele traumatizante pentru masa sanguină, numărul pompelor intercalate în circuitul biologic al aparatului trebuie să fie cît se poate de reduse (o pompă pentru circularea sîngelui spre oxigenator — cord drept — şi a doua pentru reinjectarea sîngelui arterializat în patul vascular al pacientului — cord stîng).
6. Să posede sisteme de sincronizare cu impulsuri electrice exterioare (electrocardiograf, generator de ritmuri cardiace etc.) pentru realizarea circulaţiei asistate.

Oxigenatorul sau organul schimburilor gazoase extracorporeale, trebuie să aibă în condiţia ideală următoarele caracteristici:

1. Capacitate de oxigenare variabilă între 0 şi 5 000 ml sînge/minut.
2. Volumul de sînge din interior să fie constant în limitele debitului respectiv.
3. Să depureze sîngele de bioxid de carbon în condiţii fiziologice.
4. Fluxul sîngelui prin oxigenator să aibă loc în aşa fel încît să nu producă turbulenţe sau barbotaj.
5. Materialul din care este construit şi cu care sîngele vine în contact nu trebuie să producă nici cel mai mic efect nociv asupra elementelor figurate, proteinelor plasmatice sau sistemelor enzimatice.
6. Cantitatea de sînge necesară umplerii oxigenatorului trebuie să fie cît se poate de mică la nivelul la care aparatul oferă totuşi randamentul cel mai mare.
7. Aparatul nu trebuie să conţină părţi mobile sau piese care în mod obligator produc mişcări în timpul utilizării.
8. Să nu necesite un debit de recirculare sanguină pentru oxigenarea perfectă (considerînd 97—100% saturaţia sîngelui cu oxihemoglobină şi 130—250 mm Hg presiune parţială a oxigenului la capătul arterial al oxigenatorului).
9. Aparatul trebuie să se monteze rapid, să fie uşor de manipulat pentru a putea fi pus repede în funcţiune în cazuri de urgenţă.
10. Să permită sterilizarea prin căldură — de preferat autoclavarea — după asamblare.
11. Părţile care vin în contact cu sîngele nu trebuie să fie reutilizate după funcţionare dacă nu se pot curăţi perfect.

Scanned with OKEN Scanner

12. Oxigenatorul trebuie să mențină o temperatură constantă în interior sau să faciliteze schimburile termice în funcție de indicațiile dorite (refrigerare — reîncălzire)
13. Să existe mai multe dimensiuni de oxigenatoare sau suprafața de oxigenare și volumul de umplere să poată fi variat în funcție de necesitățile de perfuzie — după grupele de vîrstă și suprafața corporală.

Circuitele biologice din interiorul aparatului trebuie să posede următoarele calități :

1. Să fie cît mai scurte pentru a necesita un volum de umplere redus și pentru ca de-alungul tubulaturii să nu se producă scăderi tensionale pronunțate.
2. Să nu prezinte modificări brusce de calibru care produc turbulențe, traumatizează sîngele și reduc presiunea, crescînd rezistența.
3. Materialele cele mai bune pentru confecționarea tubulaturii sînt tygonul, maionul sau polivinilul, deoarece sînt neutre din punct de vedere chimic, sînt transparente, flexibile, se curăță și se sterilizează ușor, sînt rezistente și suple, prezintă o suprafață internă perfect netedă și deci nu necesită siliconare.
4. Diametrul interior și grosimea peretelui să fie întotdeauna adecvate dimensiunilor pacientului de perfuzat.
5. Racordurile, conectoarele, robinetele să respecte cît mai mult continuitatea diametrului interior al tubulaturii.

Filtrul din linia arterială ar trebui să aibă, după părerea noastră, pentru a fi o piesă utilă, următoarele calități :

1. Să posede dimensiuni de filtrare adecvate reținerii particulelor microscopice aglutinate.
2. Să posede o suprafață de filtrare cel puțin de 3 ori mai mare decît suprafața de secțiune a tuburilor de admisie, pentru a oferi o rezervă filtrantă chiar și în cazul colmatării parțiale cu fibrină a rețelei filtrului.
3. Să fie confecționat din materiale ușor de curățat și de sterilizat.
4. Să fie transparent pentru a permite inspectarea vizuală a interiorului său.
5. Să nu traumatizeze sub nici o formă masa sanguină circulantă prin orientarea intrărilor și ieșirilor, dimensiunile interiorului sau poziția în spațiu.
6. Să îndeplinească pe cît posibil și funcția unui filtru biologic.

În continuare s-ar putea enunța calitățile ideale ale tuturor părților componente ale unei mașini de circulație extracorporeală, dar pentru cele nemenționate se pare că aceste caracteristici, ideale în impresia noastră, s-au realizat așa că ne rezumăm la atît.

Scanned with OKEN Scanner

În descrierea aparatelor de circulaţie extracorporeală, pentru a le putea discuta şi cunoaşte performanţa trebuie menţionate o serie de date, care în cele ce urmează vor reieşi destul de evident.

Noi folosim în sala de operaţii pentru realizarea perfuziilor artificiale cu excluderea completă a inimii şi plămînilor din circulaţie (în normotermie şi în hipotermie profundă) ca suport în chirurgia cu inima deschisă şi în laboratorul de cercetări ştiinţifice experimentale, două tipuri de aparate inimă-plămîn artificial ce vor face obiectul descrierii care urmează.

Unul din tipurile de aparate de dimensiuni mari (cu 4 şi 3 pompe) a fost construit împreună cu întreprinderea PEMCO Inc., după principii care vor fi enunţate la locul potrivit. Aceste aparate posedă oxigenatoare cu discuri rotative, rezervoare demontabile şi aparatură de măsură şi control adecvată tuturor genurilor de perfuzie artificială utilizate actualmente (fig. 1 şi 2)

Astfel cu aparatul nostru putem realiza :

a. Perfuzia artificială a întregului organism cu excluderea totală sau parţială a inimii şi plămînilor din circulaţie.
b. Perfuzia artificială a organismului cu excluderea totală sau parţială numai a cordului — sau numai a unei jumătăţi de inimă din circulaţie.
c. Perfuzia încrucişată şi perfuzia din rezervor de depozit.
d. Circulaţia asistată cu perfuzie veno-arterială (parţială).
e. Circulaţia asistată cu perfuzie arterio-arterială sincronă (parţială).
f. Circulaţie controlată cu pompare arterio-venoasă (parţială).
g. Perfuzie parţială veno-venoasă în scopul răcirii organismului (fig. 3).
h. Perfuzie regională veno-arterială pentru recircularea substanţelor citostatice.
i. Exsanguinotransfuzia simultan aspirativă şi substitutivă.
j. Perfuzia izolată — sau concomitentă cu excluderea inimii şi plămînilor din circulaţie — a arterelor coronare sau perfuzia retrogradă a sinusului venos coronar.
k. Toate circulaţiile extracorporeale menţionate pot fi realizate în normotermie, hipotermie moderată sau hipotermie profundă prin intercalarea în circuit a unui schimbător termic (fig. 4).

Performanţa aparatului de care ne ocupăm se poate rezuma astfel :

— volum de umplere adecvat perfuziilor ce se efectuează (între 800 şi 3 000 ml sînge) ;

— volum constant în circuitul extracorporeal, reglat automat ;

— debit de reinjectare reglabil automat în funcţie de admisia în aparat ;

— corectarea imediată a pierderilor de sînge, ce survin în timpul perfuziei ;

— sistem netraumatic de aspiraţie a sîngelui din cardiotomie ;

— sistem de drenaj şi aspiraţie din atriul stîng ;

— linie internă de şuntare pentru recirculare ;

— traumă sanguină redusă ;

Scanned with OKEN Scanner

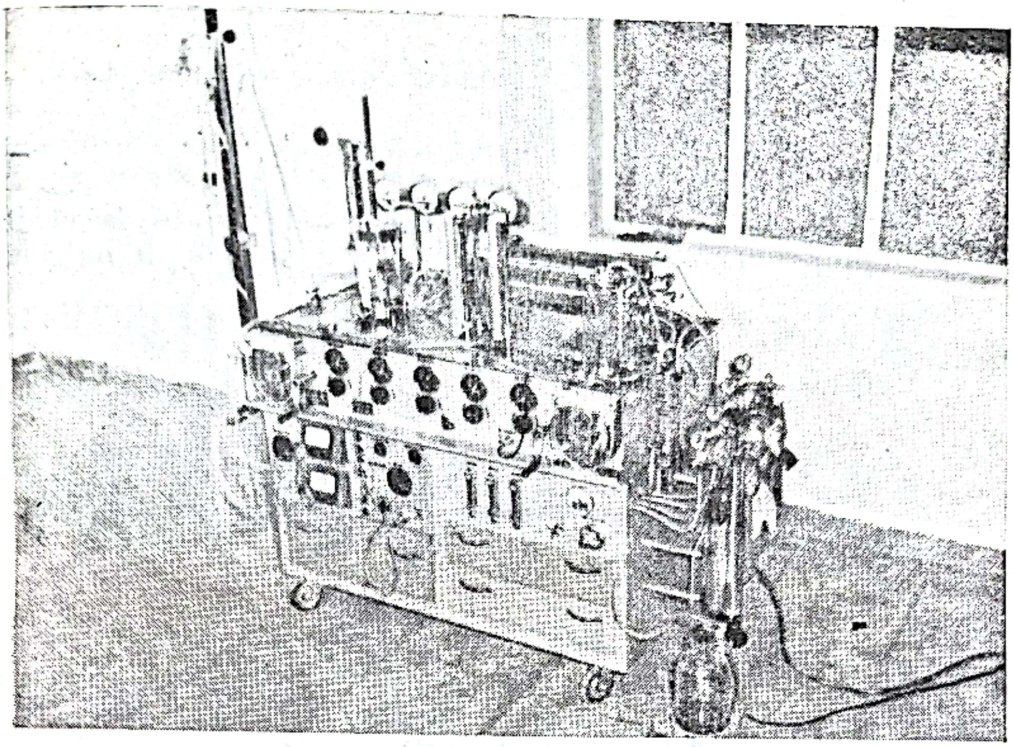


Fig. 1. — Aparatul nostru de circulație extracorporcală cu 4 pompe.

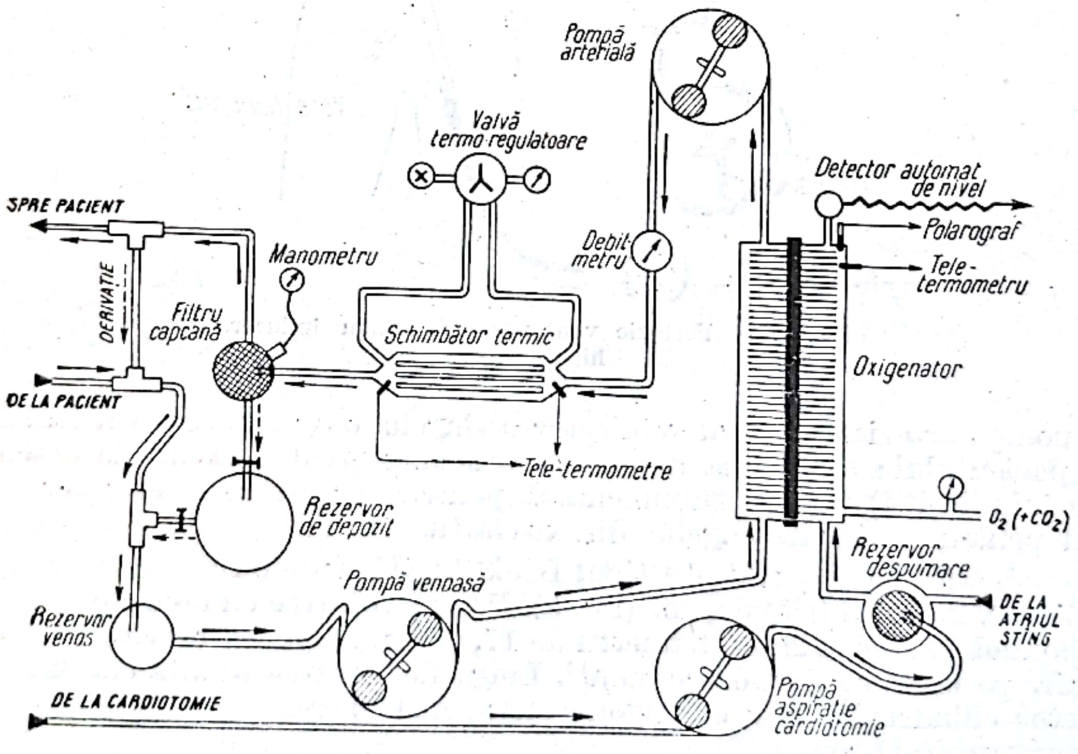


Fig. 2. — Schema aparatului de circulație extracorporeală utilizat în clinica chirurgicală de la Spitalul Fundeni (Montaj pentru hipotermie profundă).

Scanned with OKEN Scanner

— oxigenarea şi pomparea în condiţii optime a unor debite de la 0 pînă la 6 000 ml de sînge/minut.

Aparatul este compus din piesele şi agregatele ce vor fi descrise în continuare.

Pompele, în număr de 3 sau 4 (pentru aparatele pe care le utilizăm), servesc: 1) pompa venoasă pentru propulsarea sîngelui în oxigenator;

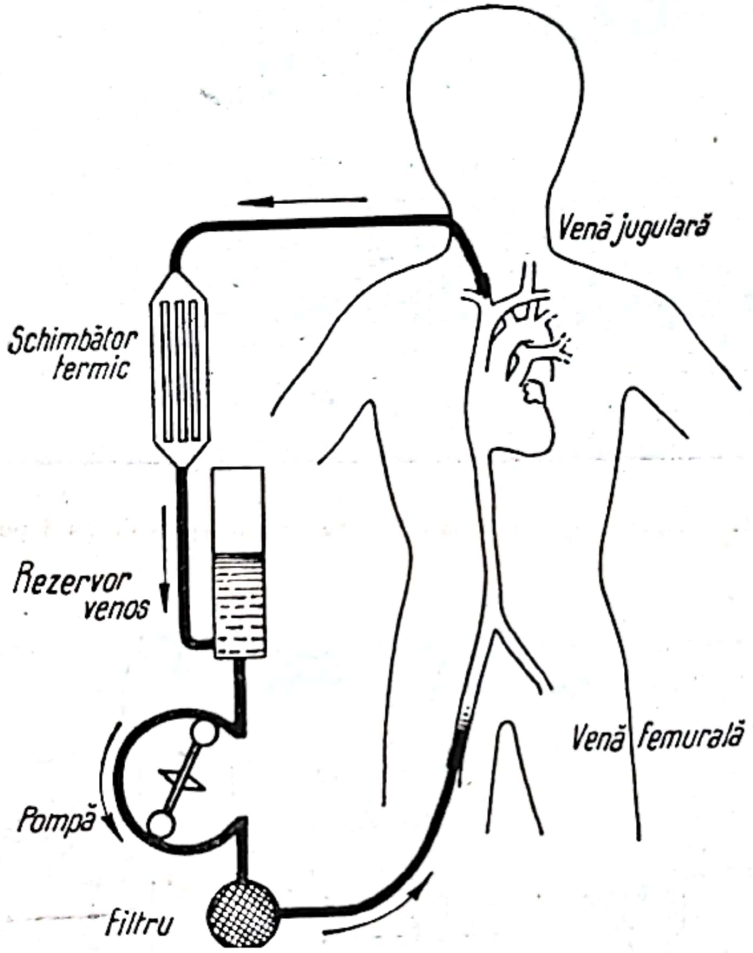


Fig. 3. — Perfuzie veno-venoasă pentru inducerea hipotermiei.

2) pompa arterială pentru reinjectarea sîngelui oxigenat în patul vascular al pacientului; 3) pompa de aspiraţie a sîngelui din cavităţile deschise ale inimii şi 4) pompa suplimentară pentru perfuzia arterelor coronare sau pentru aspiraţia sîngelui din cavităţile inimii.

Aceste pompe sînt de tipul Issekutz (Henry-Jouvelet, De Bakey) PEMCO, îmbunătăţite de noi (fig. 5). Pompe rotative cu două role mobile acţionînd pe 200° şi la un diametru de 17,80 cm. Axul central este plasat în lagăre pe două rînduri de rulmenţi. Lîngă fiecare rolă se află cîte un conductor cilindric rotativ de nylon pentru menţinerea în loc a tubului de latex sau de tygon.

Rolele de aluminiu sînt fixate pe un excentric de oţel acţionat de un şurub fără sfîrşit ce poate fi imobilizat cu două şuruburi. Acest meca-

nism permite ca pompa să lucreze în mai multe regimuri de la perfect ocluzivă — semiocluzivă — la neocluzivă. În corpul de pompă, cu lagăre sau conectoare speciale, se poate fixa latex siliconat de la $^1/_4$ pînă la $^3/_4$ țol și tygon de asemenea de diferite diametre. Pompele pot fi acționate mecanic și manual (prin manivele ajustate la raportul 2,5/1) după nevoie.

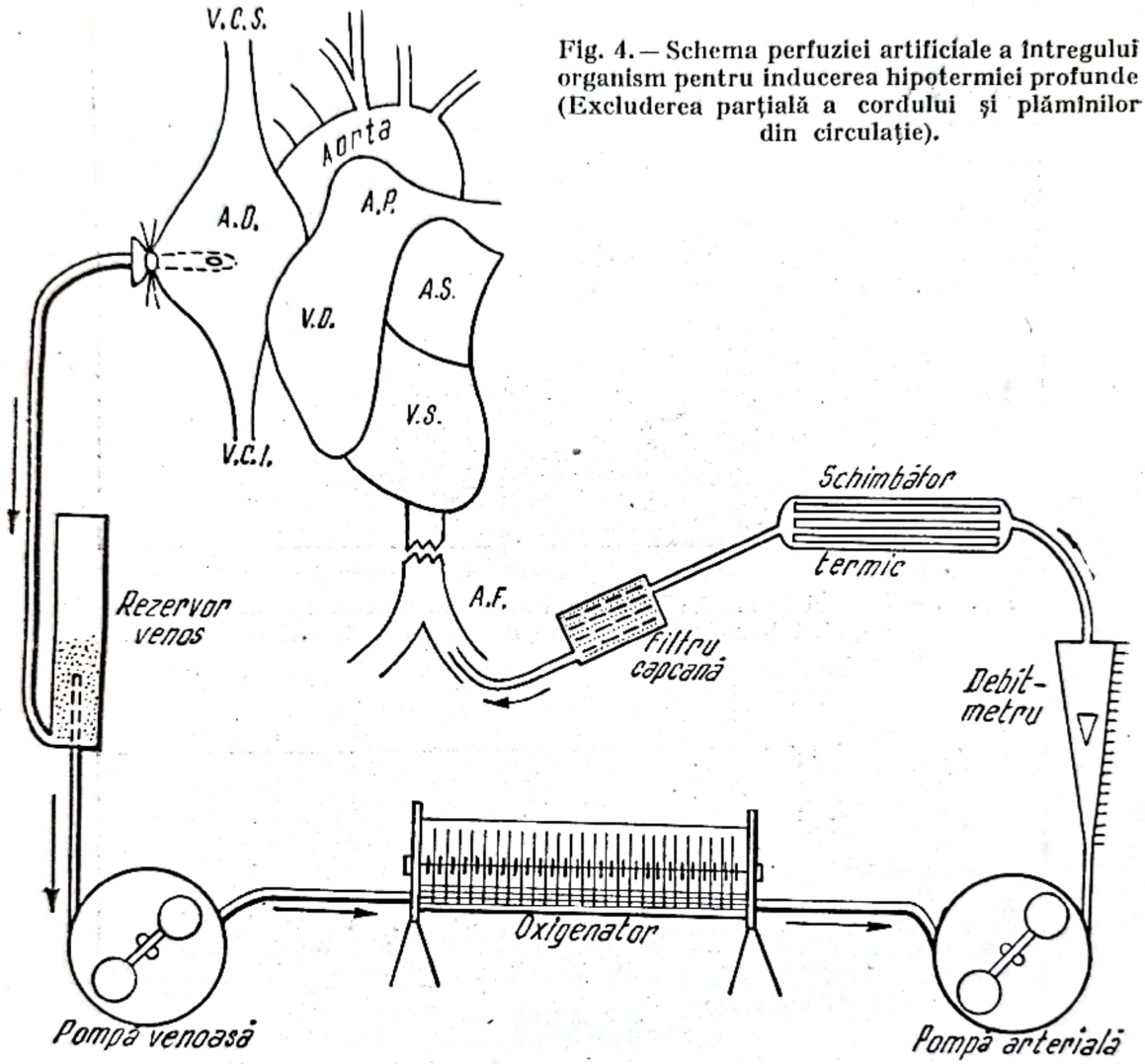


Fig. 4. — Schema perfuziei artificiale a întregului organism pentru inducerea hipotermiei profunde (Excluderea parțială a cordului și plămînilor din circulație).

Sursa de energie este reprezentată de un motor capsulat (și pentru atmosfera de vapori de eter) de 1750 turații, $^1/_4$ cal putere, 115 volți, curent alternativ, 50 cicli, 3,8 amperi în plină sarcină. De la motoare energia se transmite la pompe printr-un schimbător de viteze „Zero-Max" pe conusuri și un reductor de viteză la care se atașează și capătul tahometrului. Asupra schimbătorului de viteză acționează maneta de reglare (de la 0 la 80 și în cazuri extreme 95 rotații pe minut).

Astfel în funcție de tubulatura folosită, canula arterială, viteza de rotație a pompei și regimul de ocludere al pompei, aceasta poate dezvolta nu debit semipulsatil între 0 și 8 500 ml sînge pe minut, reglabil la orice nivel.

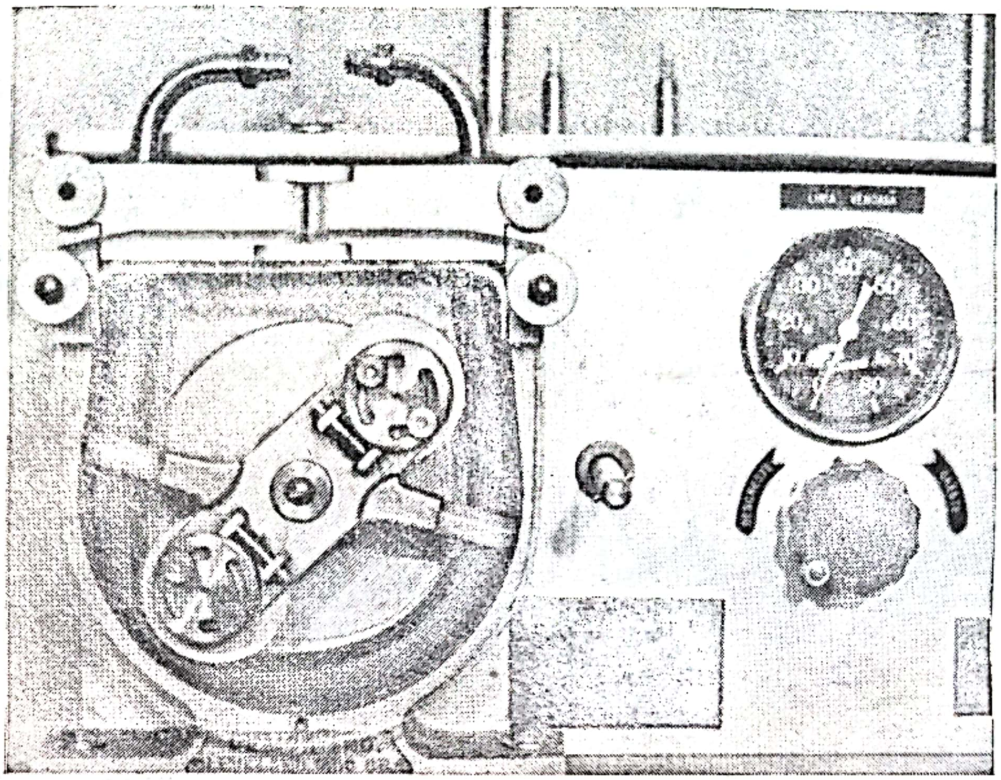


Fig. 5. — Pompă rotativă (PEMCO) fixată pentru regim semiocluziv. În partea dreaptă, tahometrul şi maneta de reglare a vitezei de rotaţie.

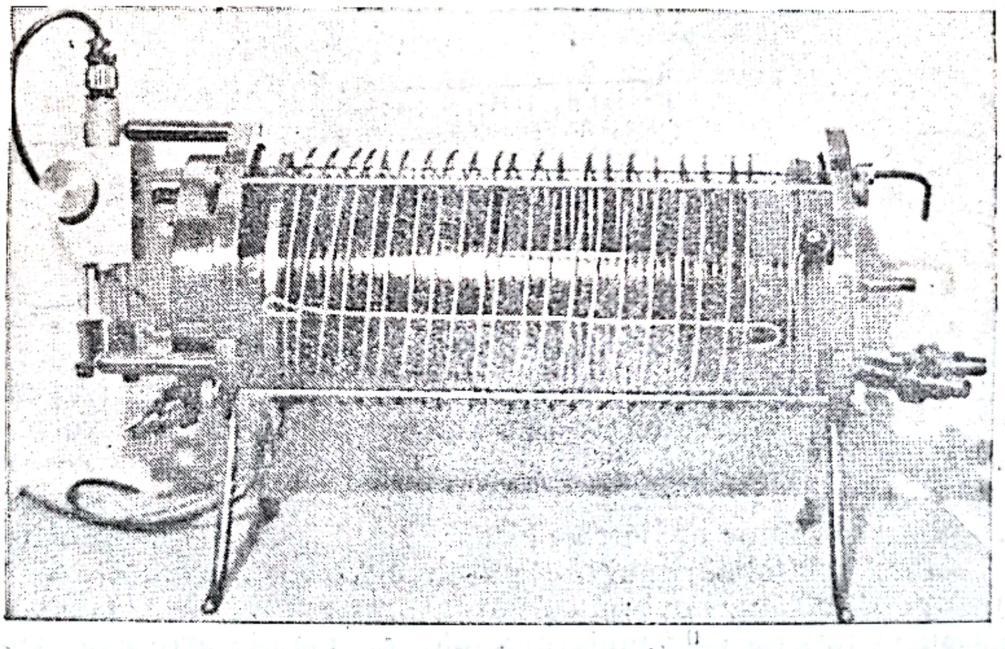


Fig. 6. — Oxigenatorul cu discuri rotative (33,20 cm lungime). La capătul arterial (stînga) se găseşte adaptată piesa de detecţie automată a nivelului de sînge.

Scanned with OKEN Scanner

Redăm mai jos debitele realizate de pompă (complet ocluzivă), fără canulă arterială

Latex siliconat

(diametrul interior în țoli)	ml/minut la diferite viteze de rotație		
	20 t/min	60 t/min	80 t/min
1/4	195	540	
5/16	520	1 480	
3/8	625	1 900	
1/2	1 200	4 400	4 700
5/8	2 100	4 800	5 600
3/4	2 400	7 500	8 500

Oxigenatorul este construit pe principiul efectuării schimburilor gazoase la nivelul unei pelicule de sînge în contact cu amestecul gazos (Max von Frey și Max Gruber). În cazul nostru, această peliculă de sînge se realizează prin folosirea unor suprafețe mobile (pentru a micșora volumul aparatului), după tipul oxigenatorului cu cilindri, imaginat de Björk și modificat de Kay și Cross în sensul utilizării unor discuri mobile rotative (PEMCO). Folosind acest principiu, cu anumite îmbunătățiri am ajuns la tipul oxigenatorului folosit actualmente, care ne oferă satisfacție completă în toate cazurile (copii, adulți, perfuzii parțiale, perfuzii totale).

Oxigenatorul (fig. 6) este compus din două capete metalice (oțel inoxidabil polisat și siliconat), care fixează între ele o tijă centrală cu discuri și o cămașă de sticlă pirex siliconată, pe garnituri.

Discurile confecționate tot din oțel inoxidabil și siliconate au o grosime de 0,61 mm și un diametru de 11,87 cm. Ele pot fi plasate la distanța de 4,70 mm sau la 3,55 mm unul de altul cu ajutorul unor șaibe metalice.

Tabelul nr. 1

Numărul de discuri și volumul de umplere al oxigenatoarelor cilindrice (la diferite dimensiuni)

Lungime oxigenator	Număr de discuri		Volum de umplere aproximativ
	Cu șaibe mari	Cu șaibe mici	
22,86 cm	39	50	1 000 ml
33,02 cm	59	75	1 400 ml
43,18 cm	78	100	1 800 ml
53,34 cm	97	125	2 200 ml

Pentru creșterea suprafeței de oxigenare se pot folosi discuri ondulate (concentrice în unghi drept) de aceleași dimensiuni, realizînd astfel o suprafață cu 41% mai mare ca a discurilor simple.

Seria de discuri fixate pe tija centrală este plasată în interiorul unui cilindru de sticlă cu diametrul de 13 cm și lungimea de aproximativ 23 cm, 33 cm, 43 cm, 53 cm (tabelul nr. 1).

Scanned with OKEN Scanner

Singele pătrunde în oxigenator la un capăt al cilindrului (capătul venos) şi îl părăseşte la capătul opus (capătul arterial).

Discurile plonjează în această baie de sînge la o adîncime de 4,1 cm şi împiedică, prin rotaţia lor, scurgerea laminară a sîngelui pe la partea inferioară a cilindrului.

Utilizarea mai multor oxigenatoare de diferite dimensiuni prin schimbarea cilindrului de sticlă şi a tijei centrale, şi deci folosirea unui

Tabelul nr. 2

Posibilităţile de oxigenare exprimate în greutate corporală pacient în funcţie de forma discurilor folosite (Oxigenator cilindric cu discuri rotative)

Oxigenator (lungime în cm)	Discuri	Greutate corporală pacient (kg)
22,86	plate	9—12
	ondulate	10—15
33,02	plate	12—20
	ondulate	18—22
43,18	plate	22—28
	ondulate	25—32
53,34	plate	30—42
	ondulate	40—59

număr variabil de discuri oferă posibilitatea adaptării acestui organ de schimburi gazoase extracorporeale, multiplelor necesităţi create de vîrsta şi talia pacienţilor (tabelul nr. 2)

În plus, folosirea discurilor simple şi a discurilor ondulate şi creşterea numărului discurilor prin folosirea unor şaibe mai înguste permite perfuzarea organismelor la debitele calculate fără utilizarea unui volum de umplere prea mare.

Tija centrală este acţionată de un motor, forţa transmiţîndu-se prin intermediul unui schimbător de viteze fricţional şi al unui cablu.

Amestecul gazos este admis în oxigenator prin intermediul unui tub perforat, plasat la partea superioară a cilindrului de sticlă. Fiecare perforaţie corespunde cîte unui spaţiu dintre discuri. Pentru menţinerea constantă a temperaturii sîngelui, sau pentru reîncălzirea lui după inducerea hipotermiei profunde, oxigenatorul este prevăzut cu o rezistenţă metalică reglabilă, înglobată în teflon şi înfăşurată în jurul cilindrului de sticlă.

Capătul arterial al oxigenatorului este prevăzut în afară de locul de ieşire a sîngelui cu două perforaţii largi pentru eliminarea amestecului gazos, un orificiu pentru introducerea electrodului Clark, un alt orificiu pentru plasarea piesei de detecţie automată a nivelului de sînge, un robinet pentru recoltarea probelor de sînge, un locaş pentru fixarea teletermometrului şi priza de gaze pentru capnograf.

Ataşat oxigenatorului se află rezervorul de umidificare şi încălzire a amestecului gazos admis în oxigenator iar pe tubulatura ce leagă aceste două piese se găseşte plasat vaporizorul de eter (sau de fluothane) şi priza de gaze pentru capnograf.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru realizarea unor perfuzii eficiente este absolut necesar să se mențină în permanență un volum de sînge constant în circuitul intra- și extracorporeal și să se dezvolte debite de circulație adecvate nevoilor metabolice ale pacientului supus circulației extracorporeale.

În acest scop, noi folosim un mecanism automat — electronic — pentru detectarea schimbărilor de nivel sanguin din oxigenator și pentru comandarea automată a vitezei de rotație a pompelor arterială și venoasă.

Acest sistem automat este compus din piesa de detecție a nivelului de sînge (diferențe de nivel de $\pm$ 1 mm sînt instantaneu sesizate și automat corectate) și o serie de relee electronice ce acționează motoarele pompelor.

Pe lîngă menținerea unui volum circulant de by-pass, constant, sistemul nostru realizează indirect și adaptarea debitului arterial al mașinii în funcție de aspirația sîngelui din venele cave.

Tot sistemului de oxigenare artificială îi sînt atașate o serie de accesorii cum ar fi :

— Mașina de gaze, compusă dintr-o serie de butelii de gaze comprimate (oxigen, aer și bioxid de carbon) cu reductoare, manometre și debitmetre, montate pentru realizarea tuturor amestecurilor dorite.

— La intrarea și ieșirea sîngelui din mașină se poate adapta (și noi am folosit un timp acest sistem) o linie de derivație pentru măsurarea continuă a pH-ului și a diferenței arterio-venoase (oximetrie).

— Un sistem de transiluminare a oxigenatorului pentru a putea inspecta în orice moment modul de scurgere a sîngelui.

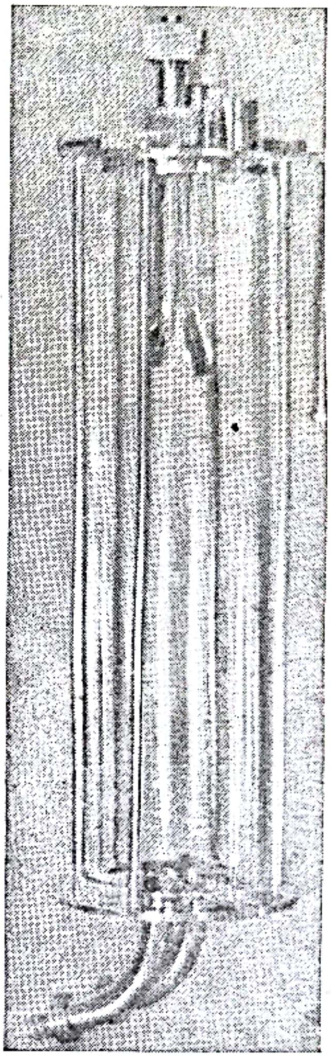


Fig. 7. — Rezervorul de aspirație venoasă.

În legătură cu performanța oxigenatorului cu multiple discuri ondulate rotative se poate spune că produce debite de sînge oxigenat pînă la 5 000 ml/minut, acoperind toată gama cerințelor metabolice de la sugari pînă la adulți. Oferă posibilitatea reglării volumului de umplere și a capacității de oxigenare astfel încît nu produce hiperoxigenarea sîngelui.

Trauma sanguină este minimală, iar sistemele de măsură și automatizare atașate asigură funcționarea corectă și lipsită de riscuri.

Nu produce în nici un loc și în nici o condiție barbotaj sau spumă.

Considerînd sistemul de aspirație prin gravitație cel mai puțin nociv, noi l-am adoptat și folosim în aparatul nostru pompe-oxigenator un rezervor venos pe cremalieră (fig. 7) cu o cursă verticală de 80 cm.

Rezervorul este construit dintr-un cilindru de sticlă pirex, montat între două discuri de oțel inoxidabil pe garnituri de cauciuc.

Scanned with OKEN Scanner

Sîngele venos intră şi iese pe la partea inferioară, iar capacul superior posedă două intrări cu scurgeri laterale pentru admiterea sîngelui drenat din atriul stîng şi din atriul drept în anumite condiţii de by-pass.

Rezervorul este deschis la partea superioară astfel încît nu produce niciodată o aspiraţie brutală la nivelul canulelor din venele cave.

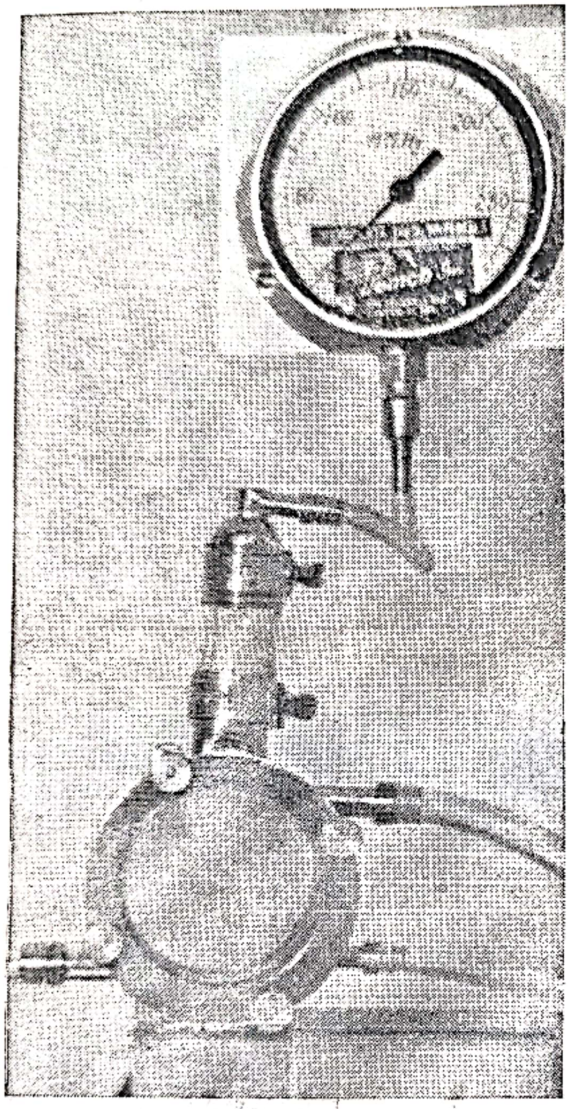


Fig. 8. — Filtrul plasat pe linia arterială. La partea sa superioară se găseşte ataşată capcana de gaze ce se află în legătură cu manometrul de suprapresiune.

Acest rezervor posedă în plus o scală gradată pe care se citesc continuu volumele de sînge pierdute în timpul perfuziei, sau sîngele adăugat volumului circulant de by-pass din rezervorul de depozit.

Pentru umplerea circuitelor şi pentru echilibrarea tuturor pierderilor sau stocărilor de sînge în timpul by-pass-ului cardio-pulmonar, aparatul nostru posedă un rezervor cu sînge de depozit cu o capacitate de 3 000 ml.

Rezervorul confecţionat din sticlă pirex şi oţel inoxidabil este pus în legătură cu linia venoasă (înainte de intrarea în rezervorul venos) şi cu linia arterială la nivelul filtrului.

În orice moment al perfuziei se pot introduce sau extrage din circuit pînă la 3 000 ml de sînge în funcţie de condiţia existentă. Cantităţile perfuzate sau extrase se citesc pe o scală gradată în zeci de mililitri.

Introducerea sîngelui de depozit în rezervor se face printr-o sită de oţel inoxidabil ce separă capacul de corpul propriu-zis al rezervorului.

Pentru cunoaşterea în permanenţă a debitului de perfuzie, avînd în vedere că lucrăm cu pompe semiocluzive, folosim în linia arterială a aparatului un debitmetru.

După utilizarea unui debitmetru Fischer şi Porter cu flotor pentru lichide şi a unui rotametru Schwartzer conectat la un amplificator special, am trecut la folosirea debitmetrului electronic Medicon.

Primele două aparate de măsură necesită intercalarea unei piese traumatizante pentru sînge şi complicată ca desen în circuitul liniei arteriale, lungind inutil drumul sîngelui în afara organismului. Debitmetrul folosit actualmente nu necesită nici o instalaţie specială.

Scanned with OKEN Scanner

Manșeta de dimensiuni foarte mici se poate plasa pe tubul de tygon al liniei arteriale în oricare punct, iar instrumentul electronic se reglează ușor și se menține calibrat fără complicații suplimentare.

Pentru motivele descrise anterior, noi folosim în circuitul arterial al aparatului un filtru (fig. 8) confecționat din sită de tantal fixată într-o cavitate de oțel inoxidabil cu ferestre de sticlă. Atașat filtrului la partea sa superioară se află o capcană de gaze, pentru reținerea bulelor ce ar mai putea exista în linia arterială. Această capcană de gaze este în comunicare cu un manometru pe care se poate citi în permanență presiunea ce se dezvoltă în linia arterială (de către pompa care lucrează împotriva rezistenței vasculare a pacientului și a rezistenței create de canula de reinjectare (tabelul nr. 3)).

Tabelul nr. 3

Presiunile permise în linia arterială a aparatului pompe-oxigenator în funcție de debitele și canulele arteriale utilizate.

Diametrul interior al canulei arteriale în mm	Debitul arterial în ml/minut										
	500	1 000	1 500	2 000	2 500	3 000	3 500	4 000	4 500	5 000	5 500
2,3	40	140	250								
2,8	30	90	180	255							
3,0	20	60	120	180	260						
3,2	15	40	80	140	205	280					
3,4	10	35	70	110	160	220	270				
3,8	10	30	55	80	120	160	210	260			
4,0		25	50	70	105	140	180	225	250		
4,4		20	40	60	90	120	150	190	220	230	
4,9		20	30	50	70	90	110	140	165	195	220
5,4			20	35	50	70	80	105	120	150	170
5,9			20	30	40	60	75	90	110	130	150
6,4				30	40	55	70	80	95	110	130

Pentru inducerea hipotermiei profunde cu ajutorul aparatului pompe-oxigenator s-a intercalat în linia arterială un schimbător termic de mare eficiență și netraumatizant pentru masa sanguină.

Schimbătorul termic utilizat de noi este compus dintr-o serie de tuburi de oțel inoxidabil în interiorul cărora se plasează mandrine de nylon în așa fel încît sîngele este forțat să circule în strat subțire numai în contact cu pereții tuburilor metalice și, prin intermediul lor, în contact cu apa rece sau caldă. Schimbătorul termic este prevăzut cu doi electrozi de teletermometru pentru măsurarea temperaturii sîngelui la intrare și la ieșire. Transferul caloric și frigoric se face cu ajutorul apei încălzite la

Scanned with OKEN Scanner

42° C, respectiv răcită la 1° C într-un aparat de hipotermie (fig. 9) şi circulat printr-o valvă automată de termoreglare. Acest sistem de hipo-hipertermizare a sîngelui este foarte eficient, realizînd coborîrea temperaturii unui organism adult (60—70 kg) de la 36° C la 6—8° C în mai puţin de 20 de minute şi reîncălzirea lui de la 8—9° C la 36° C în 25—30 de minute.

Recircularea sîngelui în circuit închis timp de 3—4 minute coboară temperatura sîngelui de la 28—30° C la 2° C, încălzirea producîndu-se la fel de repede la un volum circulant de by-pass de 3 000 ml de sînge.

Pentru aspiraţia sîngelui venos din sistemul cav sau din atriul drept folosim o serie de canule metalice de mai multe dimensiuni, montate pe tuburi de tygon, adecvate ca diametru, care se conectează printr-o piesă metalică în formă de „Y" cu linia venoasă a aparatului (fig. 10). Piesa în „Y" este prevăzută cu un robinet pentru extragerea aerului şi umplerea liniei venoase.

Reinjectarea sîngelui arterializat se face prin intermediul unor canule de oţel inoxidabil, cu pereţi foarte subţiri. Canulele de diferite dimensiuni satisfac toate diametrele interioare ale vaselor ce se canulează în mod obişnuit (femurală comună, iliacă externă) de la sugari pînă la indivizi adulţi. Legătura dintre canulă şi linia arterială a aparatului se face prin intermediul unei piese de reducţie prevăzută cu robinet (fig. 11).

Între linia arterială şi cea venoasă există un şunt care permite umplerea, punerea în funcţiune a maşinii şi circularea sîngelui în interiorul ei înainte de cuplarea cu pacientul. O dată canulările efectuate, simpla clampare a şuntului şi declamparea liniilor arterială şi venoasă, sau rotirea robinetelor liniei de derivaţie, cuplează maşina în funcţiune cu patul vascular al pacientului. Întreruperea perfuziei artificiale se realizează la fel de simplu şi la fel de repede.

Aşa cum se ştie, în timpul perfuziei artificiale în normotermie, prin cavităţile inimii trece o cantitate mare de sînge cu toate că circulaţia cavă a fost interceptată. În scopul realizării unui cîmp chirurgical intracardiac clar se foloseşte sistemul de aspiraţie şi recuperare a sîngelui din cavităţile inimii deschise. Sistemul folosit de noi este descris pe larg în unul din capitolele ce urmează. Vom menţiona aici numai că acest sistem are o mare eficienţă, cu o traumă sanguină foarte redusă *in vitro* şi *in vivo*.

În aparatul nostru mare de circulaţie extracorporeală sînt montate patru manometre pentru măsurarea continuă a presiunii arteriale a pacientului, presiunii din linia arterială a aparatului, presiunii venoase centrale şi a presiunii din atriul stîng. Această din urmă linie (cateterul introdus în atriul stîng prin urechiuşa stîngă sau printr-o venă pulmonară dreaptă) este în legătură cu rezervorul venos şi ori de cîte ori presiunea creşte peste cifrele fiziologice, sîngele din cavităţile stîngi ale cordului şi din arborele vascular pulmonar poate fi drenat prin forţa gravitaţiei în rezervorul venos.

Cel de-al doilea tip de aparat de circulaţie extracorporeală folosit de noi în laboratorul de cercetări ştiinţifice experimentale se bazează pe aceleaşi principii de oxigenare şi pompare (fig. 12). Deosebirile faţă de aparatul descris anterior sînt următoarele :

Aspiraţia sîngelui se face tot prin forţa gravitaţiei, dar între rezervorul venos şi oxigenator nu este intercalată nici o pompă. Întregul aparat

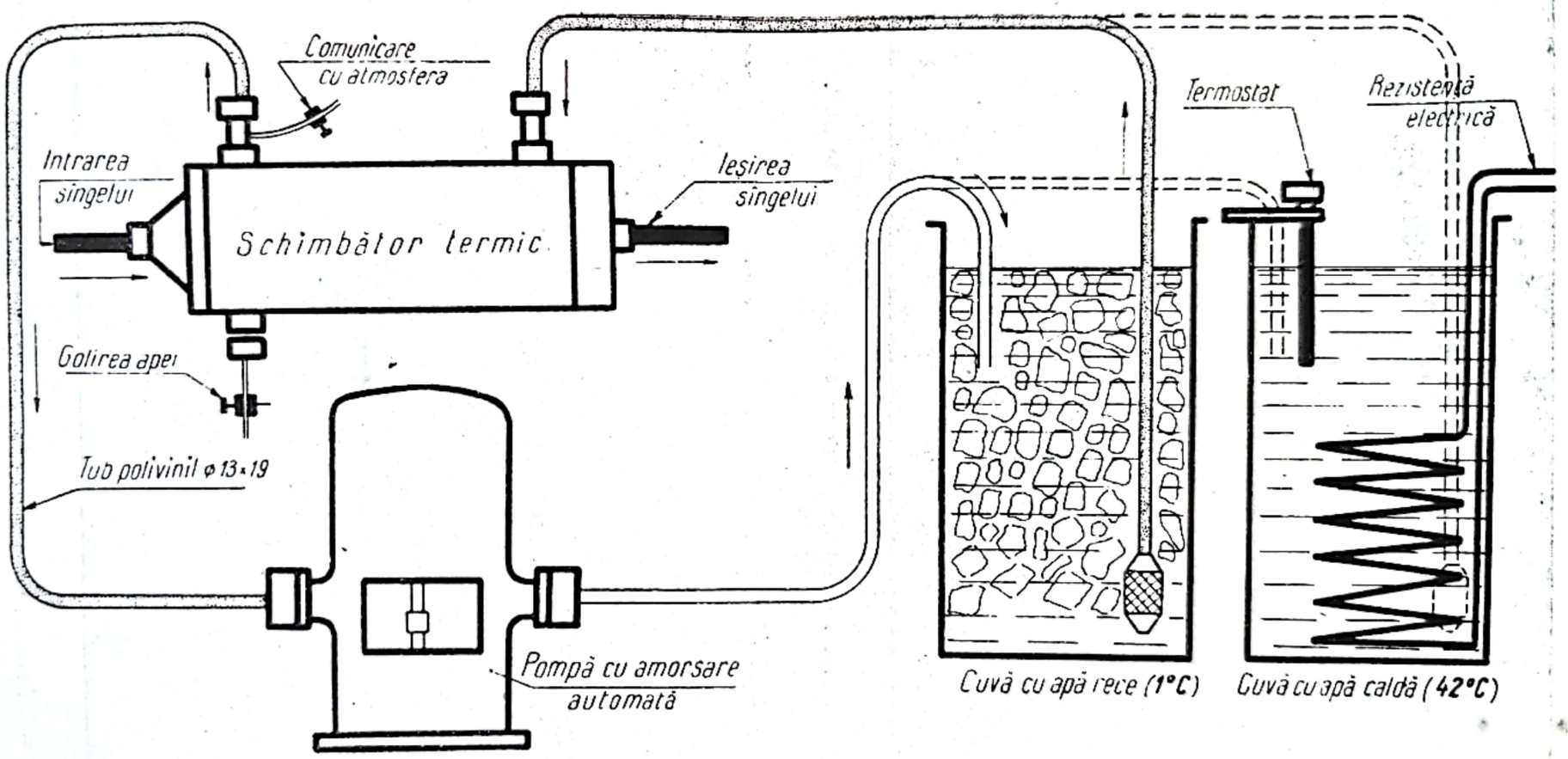


Fig. 9. — Schema circuitului apei în sistemul de răcire cu un schimbător termic.

Scanned with OKEN Scanner

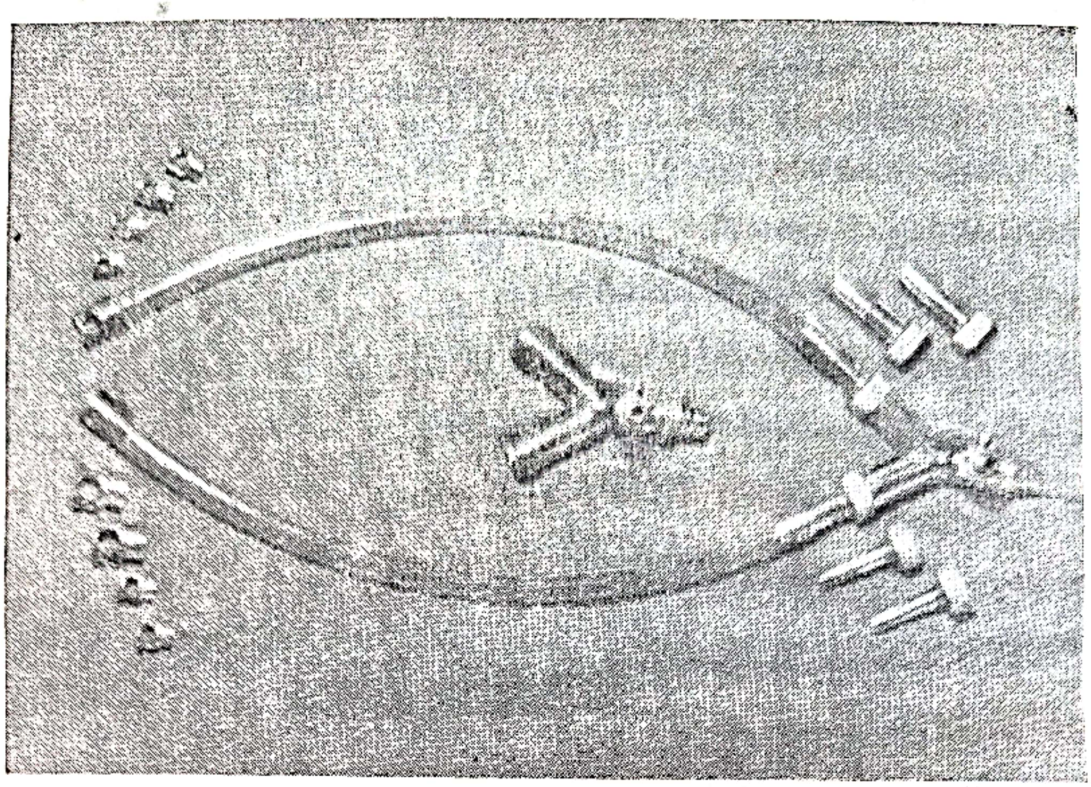


Fig. 10. — Set de canule venoase și conectoare în „Y".

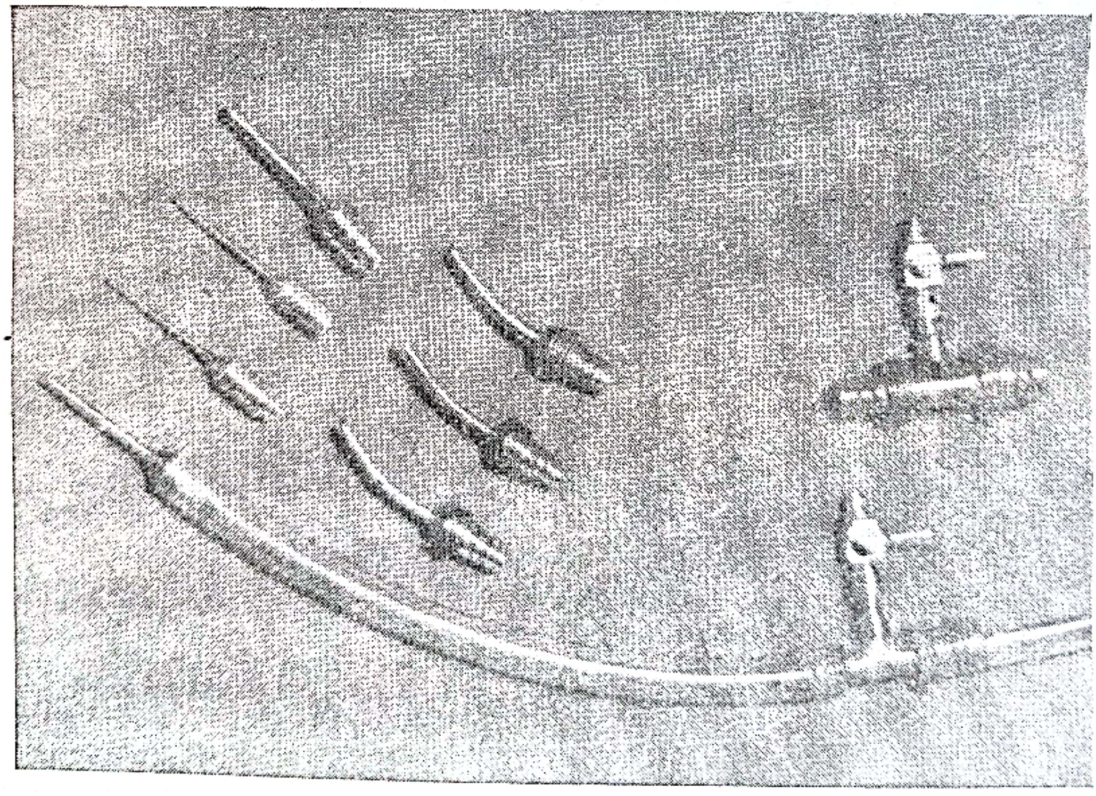


Fig. 11. — Diferite dimensiuni de canule arteriale și piese reductoare cu robinet pentru conectarea cu aparatul.

Scanned with OKEN Scanner

a fost coborît cu 70 cm sub nivelul mesei de operație, așa că sîngele venos amestecat pătrunde prin gravitație în oxigenator. Aceasta ne-a permis să renunțăm la o pompă și deci să micșorăm volumul de umplere și trauma sanguină în același timp.

Pentru arterializarea sîngelui folosim un oxigenator cu discuri ondulate rotative (lungime 23 cm). Rezervorul de depozit, tot în scopul redu-

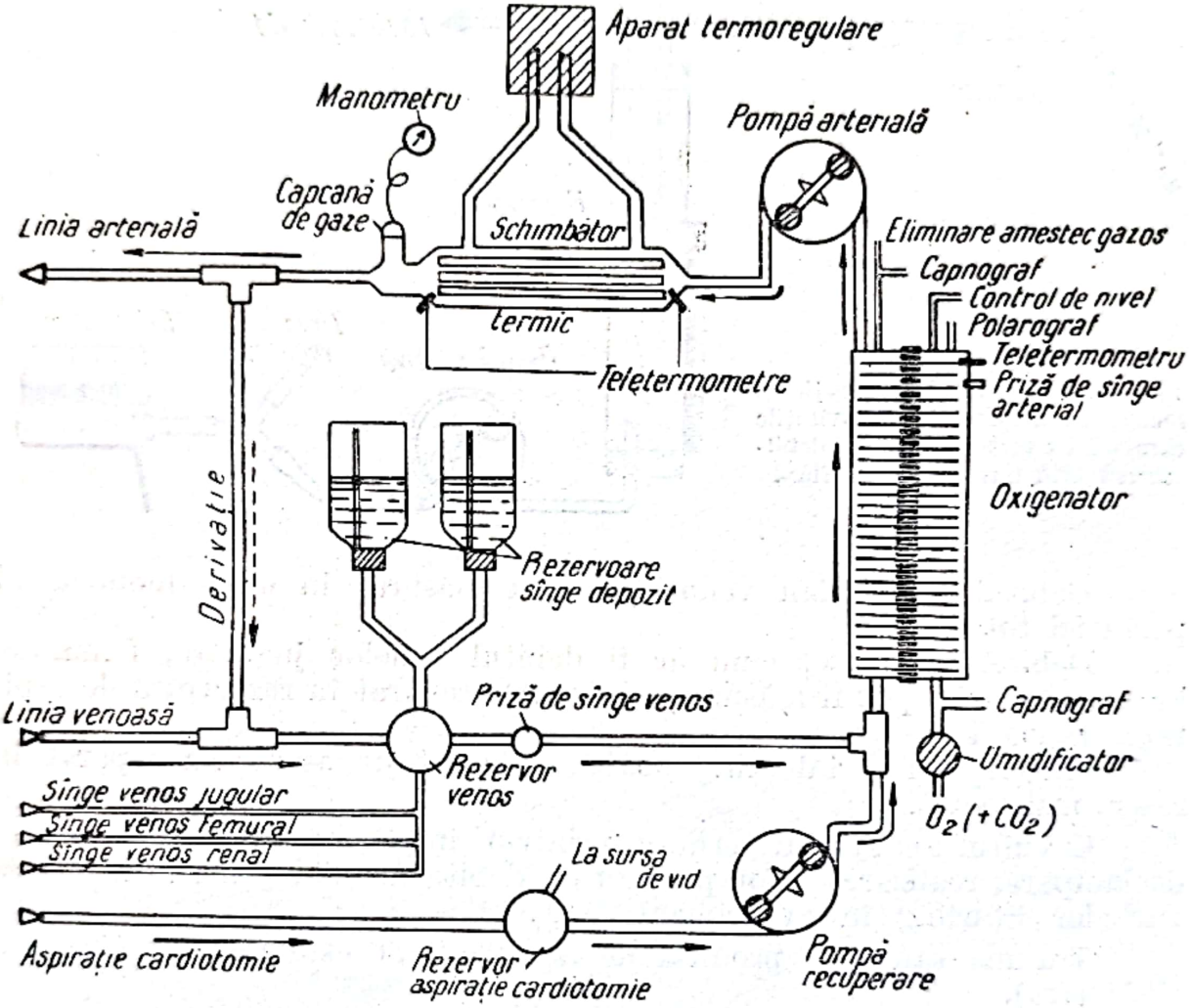


Fig. 12. — Schema aparatului de circulație extracorporeală utilizat în scopuri experimentale (Montaj pentru hipotermie profundă).

cerii volumului de umplere, a fost înlocuit cu flacoane și perfuzoare ce se golesc în rezervorul venos la nevoie.

Schimbătorul termic folosit este de tipul PEMCO model nr. 1425 cu mandrine centrale și cu capcană de gaze la polul superior. Capcana este în legătură cu manometrul de presiune.

Ca sistem de aspirație a sîngelui din cavitățile deschise ale inimii utilizăm forța vidului, un rezervor de despumare gradat (pentru măsurarea întoarcerii venoase coronariene) și o pompă de recuperare a sîngelui aspirat (fig. 13).

Scanned with OKEN Scanner

Încălzirea complimentară, atunci cînd este nevoie, se efectuează cu ajutorul razelor infraroșii.

Ca performanță se poate spune că acest aparat de perfuzie artificială ce conține un oxigenator și două pompe (arterială și de recuperare) realizează debite între 0 și 2 000 ml sînge oxigenat pe minut. Volumul de umplere este de 1 800 ml.

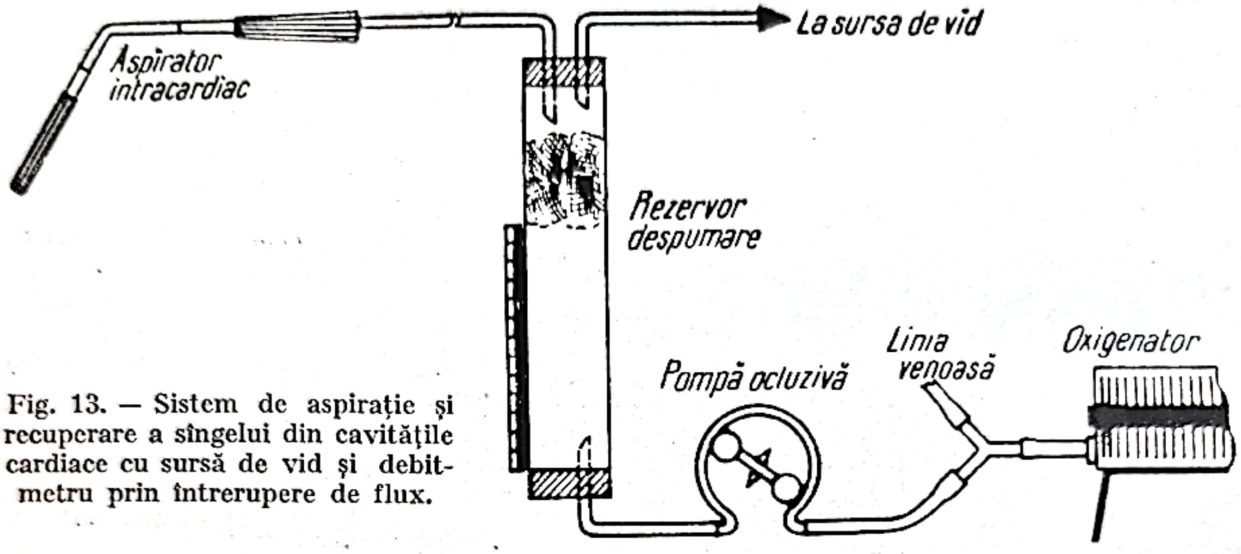


Fig. 13. — Sistem de aspirație și recuperare a sîngelui din cavitățile cardiace cu sursă de vid și debitmetru prin întrerupere de flux.

Debitul coronarian venos poate fi măsurat în orice moment al perfuziei totale.

Debitele venoase, cum ar fi debitul venelor jugulare, femurale, brahiale, renale, pot fi măsurate și drenate separat în rezervorul de aspirație venoasă.

Sîngele din atriul stîng poate fi drenat de asemenea separat în rezervorul venos.

Circuitul aparatului permite, printr-o simplă manevră de clampare-declampare, realizarea unor perfuzii cu debite dirijate pentru efectuarea curbelor Starling în experiment acut.

Trauma sanguină produsă de acest aparat este minimă (*in vitro* și *in vivo*).

Manipularea, montarea, demontarea și curățirea pieselor componente este simplă.

Utilizarea acestor două tipuri de aparate ne-a oferit satisfacție completă în clinică și în laboratorul de cercetări experimentale.

În ambele situații am avut posibilitatea să realizăm perfuzii dirijate în funcție de complexul patologic și starea organismului de perfuzat sau în funcție de modelul experimental propus.

Necesitatea de a conduce perfuzii complexe și eficiente, adaptate la nevoile chirurgiei cu inima deschisă cu ajutorul unui aparat cu multiple posibilități de lucru—eventual un aparat care să funcționeze automat—reprezintă actualmente una din condițiile indispensabile ale reușitei chirurgiei cardiace moderne.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. DUBOST CH. a. BLONDEAU Ph., J. Cardiovascular Surg., 1960, t. 1, p. 85.
2. IONESCU L., IONESCU M., PĂUȘESCU E. și PROINOV FR., *Aspecte tehnice în circulația extracorporeală*, acest volum, p. 97.
3. IONESCU M. și IONESCU L., Minnesota J. Surg., 1959, t. 2, p. 212.
4. IONESCU M. și PĂUȘESCU E., *Sistem eficient de aspirație a sîngelui din cavitățile inimii deschise*, acest volum, p. 109.
5. MARINESCU V. și IONESCU M., în *Probleme de actualitate în medicină*, București, Ed. medicală, 1960, p. 243.
6. *** *Operation manual*, PEMCO Inc., ediția aug. 1958.
7. *** *Operation manual*, PEMCO Inc., ediția sept. 1961.
8. PIWNICA A. H. et al., J. Cardiovascular Surg., 1960, t. 1, p. 74.

Scanned with OKEN Scanner

III PROBLEME DE FIZIOPATOLOGIE A PERFUZIEI ARTIFICIALE A ORGANISMULUI

Marian Ionescu
Exacustodian Păușescu

Ca orice metodă tehnică nouă, perfuzia artificială a întregului organism a răspuns mai întîi unei necesități. Operațiile chirurgicale în interiorul inimii, cu puține excepții, nu pot fi practicate decît la adăpostul unui procedeu artificial, care să suplinească temporar funcția cardiacă sau cardio-pulmonară. Realizarea circulației și respirației artificiale reprezintă o piatră de hotar de maximă importanță nu numai în chirurgie, ci și în medicină și chiar în biologie.

Circulațiile extracorporeale, în afara marelui avantaj pe care-l oferă medicinei, vin să aducă în cîmpul cunoașterii încă două probleme. În primul rînd, ca orice metodă tehnică, reproducînd în afara organismului unele funcții de importanța și complexitatea circulației și respirației, perfuzia artificială a organismului reprezintă o nouă fiziologie și, poate mai corect spus, o nouă fiziopatologie, legată de funcția artificială, realizată și de organismul care trebuie să integreze rezultatele acestei funcționări artificiale.

În al doilea rînd, și aceasta este o urmare firească a enunțării anterioare, apariția unor fenomene necunoscute sau deosebite față de fiziologia clasic acceptată, a condus în mod necesar la încercarea soluționării semnelor de întrebare pe care această nouă fiziologie le-a ridicat. Astfel, încercînd să lămurească ceea ce este propriu metodei în sine, știința, privind continuu înainte și fructificînd fiecare posibilitate de investigație, a trecut la utilizarea perfuziilor artificiale în scopul cercetării științifice complexe, depășind domeniul inițial al chirurgiei inimii și a marilor vase.

Considerînd, în mod teoretic, condiția creată de utilizarea unei circulații extracorporeale ca fiind cît mai apropiată de funcția normală a organismului, prin folosirea unei aparaturi și a unei tehnici perfecte, totuși o perfuzie artificială constituie un traumatism care nu întotdeauna este bine suportat sau complet compensat de organism. Dacă avem în vedere faptul că deseori condiția patologică a bolnavului ne împiedică să conducem

Scanned with OKEN Scanner

o perfuzie eficientă, sau dacă ne referim numai la schimbările în hemodinamica unui cardiac anesteziat, toracotomizat, perfuzat artificial şi corectat chirurgical din punct de vedere al leziunilor cardiace, este suficient să ne întrebăm dacă o maşină, fie şi automatizată, va putea să corecteze mecanismele de mare fineţe funcţională care se dereglează sau tind să se modifice în cursul suplinirii artificiale a funcţiei cardio-respiratorii.

Întotdeauna, în cursul sau după efectuarea unei circulaţii extracorporeale, apar modificări ale constantelor biologice, funcţionale, ce se datoresc traumatismului produs de substituirea funcţională a inimii şi plămînului. Drenajul sîngelui din venele cave şi reinjectarea lui sub presiune la nivelul arterei femurale sau iliace reprezintă un alt factor nociv. Circulaţia sanguină în afara organismului prin tuburi şi recipiente de oţel sau de plastic şi substituirea unei mari cantităţi de sînge a receptorului cu sînge recoltat de la donatori se supraadaugă condiţiei nocive şi agravează conflictul funcţional dintre organism şi agresiunea perfuzională. În sfîrşit, maladia ce determină utilizarea circulaţiei extracorporeale şi repararea chirurgicală, defectul cardiac însuşi, reprezintă un alt factor important de risc pentru organismul supus perfuziei.

Totuşi succesele obţinute pînă acum în clinică, rezultatele incontestabile ale reparării chirurgicale perfecte cu refacerea hemodinamică completă şi transformarea biologică definitivă a condiţiei patologice de prognostic sumbru în condiţie fiziologică compatibilă cu viaţa şi cu munca, reprezintă proba peremptorie a utilităţii, eficacităţii şi securităţii metodei de care ne ocupăm aici.

Ceea ce ne interesează în primul rînd însă este limita dincolo de care perturbaţiile legate de utilizarea circulaţiei extracorporeale devin evidente şi nocive, explicarea lor ştiinţifică, posibilităţile de prevenire şi în sfîrşit sancţiunea terapeutică cea mai adecvată.

Pentru a putea realiza cele menţionate trebuie să manipulăm cu parametrii ce emană de la însăşi metoda folosită : cunoaşterea aparaturii, cunoaşterea tulburărilor ce pot lua naştere în cursul sau după efectuarea perfuziei, cunoaşterea sistemelor reacţionale şi de adaptare a organismului bolnav la diferite condiţii speciale create în mod artificial.

Discutarea unor factori determinanţi în noua patologie a circulaţiei extracorporeale şi încercarea de a explica fenomenele ce apar datorită utilizării acestei metode, reprezintă scopul acestui capitol, fără a considera complete sau definitive concluziile la care ne va conduce logica faptelor.

Principalele fenomene ce au loc în cazul utilizării unei maşini inimă-plămîn artificial pentru perfuzia întregului organism sînt pomparea şi oxigenarea. Pe lîngă acestea însă se mai efectuează : aspiraţia sîngelui din venele cave şi din cavităţile deschise ale inimii, despumarea, filtrarea, încălzirea sau răcirea şi altele.

Cele două fenomene principale realizate artificial de aparatul de circulaţie extracorporeală declanşează o serie de reacţii care pentru succesul procedeului trebuie să fie dirijate spre limitele cele mai fiziologice.

Pomparea sîngelui, în orice sistem artificial de perfuzie, se poate realiza cu diferite mijloace. De la pompele cu sistolă şi diastolă separată şi automat reglabilă de tipul Dalle-Schuster sau Davol şi pînă la pompele

Scanned with OKEN Scanner

cu flux continuu de tip Issekutz-PEMCO sau Sigma, există o serie întreagă de posibilități, care în limite convenabile produc un debit sanguin suficient și apropiat de fiziologia organismului.

În ceea ce privește însă principiile de lucru ale aparatelor pompe-oxigenator, respectiv relația dintre nevoile organismului și posibilitățile de satisfacere prin pomparea artificială, pe de o parte, și tehnica de lucru, pe de altă parte, există încă discuții și controverse. O posibilitate este de a lucra cu un debit arterial artificial prestabilit în funcție de nevoile metabolice bazale, respectiv un debit egal sau aproape egal cu debitul cardiac în condiții bazale, corectat pentru condiția patologică în care se află bolnavul.

O altă posibilitate este de a lucra cu un debit arterial artificial reglat întotdeauna în funcție de aspirația venoasă, respectiv un debit arterial de ieșire egal cu debitul de intrare, lăsînd ca însăși patul vascular al pacientului (dacă se lucrează în condiții tehnice excelente) să-și regleze și să-și stabilească, în tot timpul perfuziei, debitul necesar.

Pentru realizarea celei de-a doua condiții de perfuzare, care desigur pare să fie cea mai apropiată de fiziologia organismului, este însă nevoie de un aparat capabil să efectueze o astfel de perfuzie. Aparatele care prin comenzi automate — mențin un volum constant de sînge în interiorul circuitului extracorporeal și, implicit, un volum constant de sînge în patul vascular al pacientului, în condiția conducerii unei perfuzii eficiente sub o anestezie corectă — realizează în fond un debit de reinjectare arterială întotdeauna egal cu debitul de întoarcere venoasă semnalînd continuu, cantitativ, pierderile de sînge sau reacțiile vasomotorii brutale, datorite defectelor de tehnică anestezică. Dacă acest sistem automat poate fi realizat împreună cu aspirația venoasă prin gravitație, se poate spune că, pentru momentul actual, mecanismul reprezintă idealul posibilităților tehnice.

Discuțiile purtate cu cîțiva ani în urmă, la începutul perioadei utilizării perfuziilor artificiale, se centrau în jurul problemelor legate de accidentele hemoragice, de tulburările în balanța anion-cation și de modul de oxigenare.

Evoluția și punerea la punct a tehnicii circulațiilor extracorporeale a deplasat domeniul discuțiilor de la nivelul acestor teme spre întrebarea mereu actuală a debitului de perfuzie.

Pentru sistemele cu reglare automată a debitului de reinjectare în funcție de debitul de aspirație din venele cave, chestiunea nu mai prezintă decît un interes informativ. Un debitmetru în linia arterială și o formulă de calcul a debitului pe suprafața sau greutatea corporeală sînt suficiente pentru cunoașterea eficienței imediate și stabilirea performanței aparatului de perfuzie (fig. 1 și 2).

Avînd în vedere însă condiția patologică foarte diferită de la pacient la pacient, ca și reactivitatea specifică fiecărui individ în parte, aceste calcule nu au decît o valoare teoretică informativă pentru că tot reglarea automată a debitului arterial definește în ultimă instanță eficiența unei perfuzii artificiale.

În plus, în cursul circulației extracorporeale totale s-a constatat experimental și clinic că, dacă sistemul automat al mașinii inimă-plămîn

Scanned with OKEN Scanner

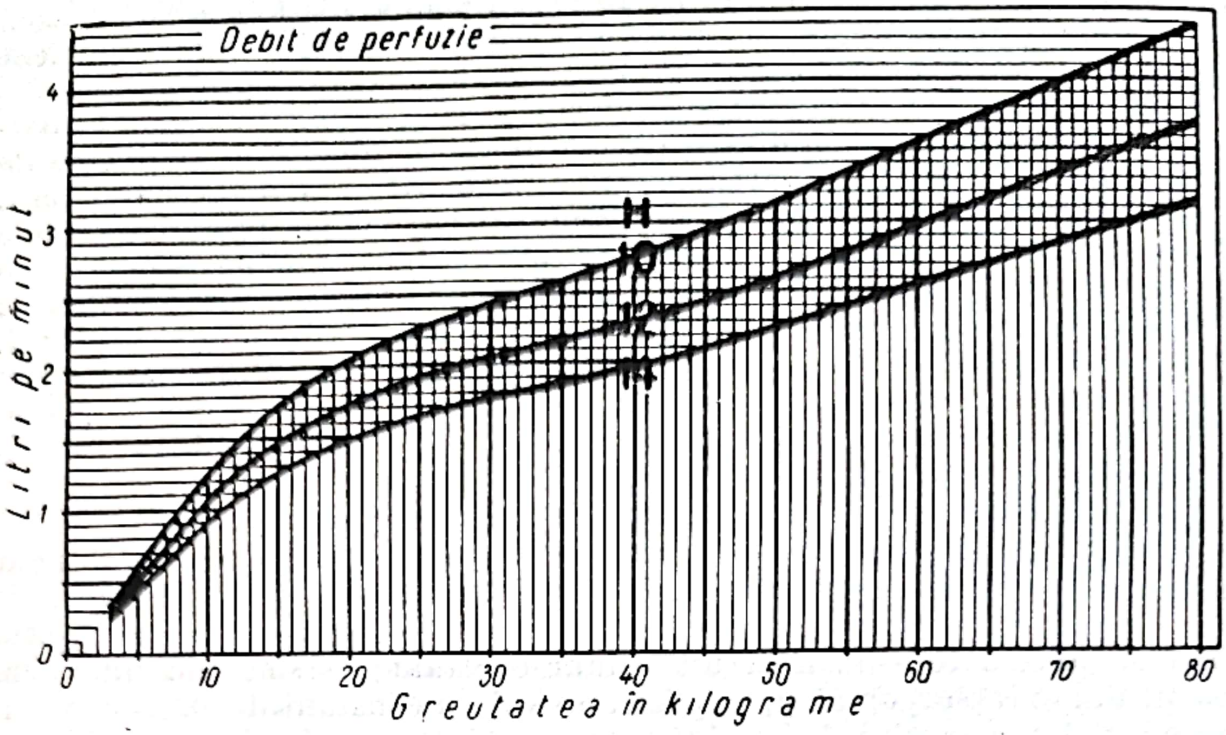


Fig. 1. — Grafic de calculare a debitului de perfuzie în normotermie.

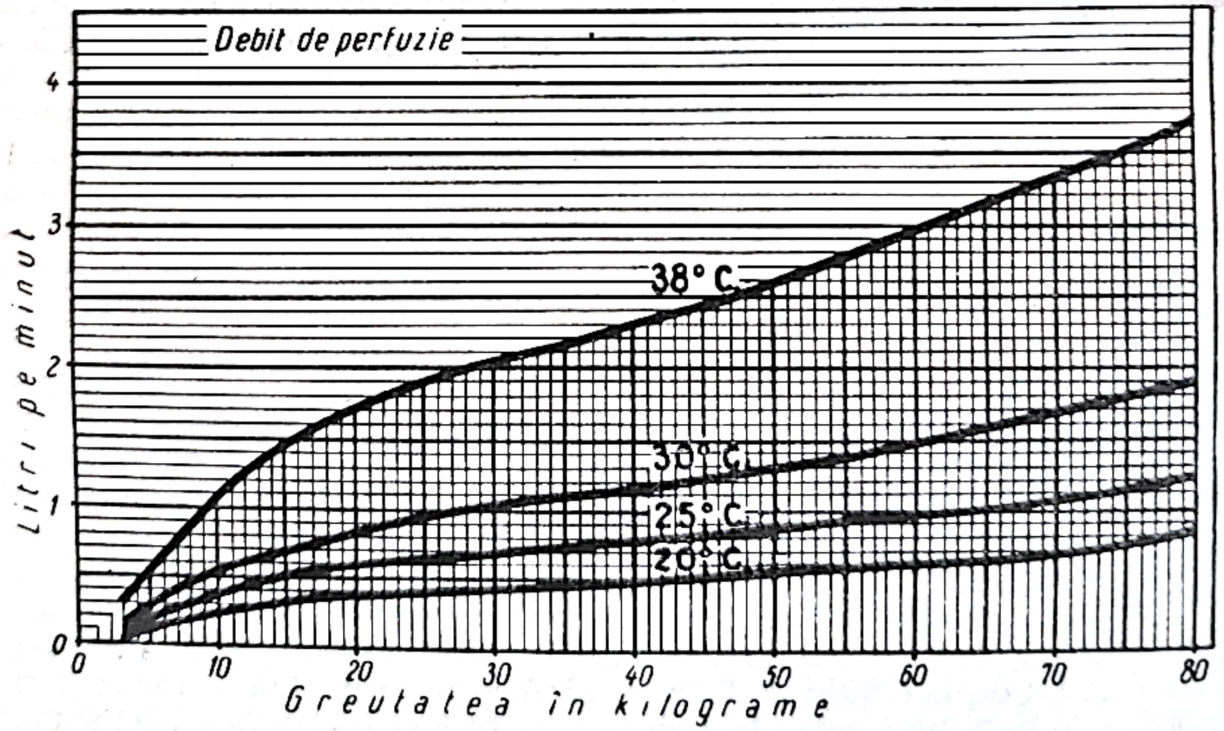


Fig. 2. — Grafic de calculare a debitului de perfuzie în hipotermie.

Scanned with OKEN Scanner

artificial funcţionează corect, pacientul însuşi îşi reglează debitul şi volumul de sînge intra-şi extracorporeal după simplul principiu al unui conţinător ce în mod temporar nu mai reacţionează evident prin modificări de calibru în cursul circulaţiei extracorporeale (jocul vasomotor devine aşa de lent, încît poate fi urmărit de comanda electronică a aparatului de perfuzie şi, dacă nu se produc stocări de volum sanguin în teritoriile de depozit — prin

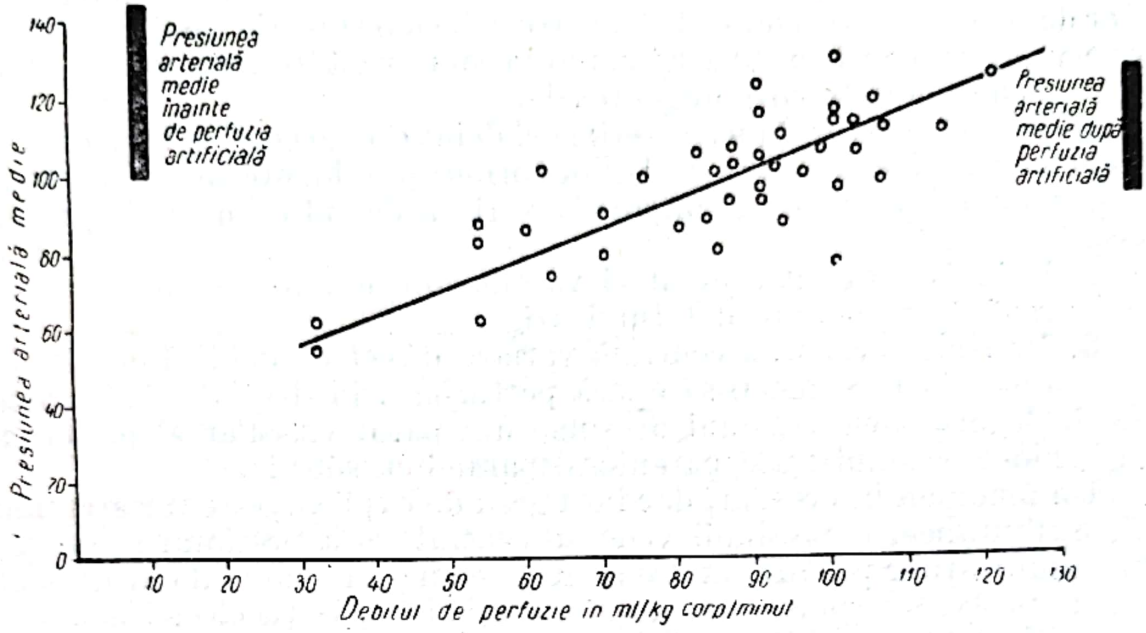


Fig. 3. — Variaţiile presiunii arteriale în funcţie de debitul de perfuzie (în condiţii de normotermie).

defecte de tehnică anestezică sau chirurgicală —, pacientul îşi comandă singur debitul de perfuzie adecvat).

Asupra acestor fapte ne vom îngădui să insistăm în primul rînd, considerînd că fenomenul reglării debitului guvernează în fond întreaga fiziologie a perfuziei artificiale a organismului, făcînd adesea deosebirea dintre supravieţuire şi exitus.

Utilizînd un sistem de perfuzie artificială care funcţionează automat şi care-şi ajustează permanent debitul arterial după întoarcerea venoasă, folosind un sistem deschis de aspiraţie a sîngelui din venele cave şi realizînd o echilibrare instantanee a pierderilor de sînge, am putut constata, lucrînd în condiţii de normotermie impusă, următoarele fapte :

1. Presiunea arterială variază direct proporţional cu debitul de perfuzie, respectînd o relaţie liniară, în condiţii standard de anestezie şi temperatură. În general, cifrele de presiune arterială au fost mai mici în timpul perfuziei decît înainte şi după perfuzie, considerînd că în mod sistematic debitul cardiac (calculat sau/şi măsurat) şi debitul de perfuzie au fost egale (fig. 3).

2. Debitul de perfuzie (ml/kg corp/minut) scade pe măsură ce greutatea corporală a pacientului creşte. Acest fapt s-a verificat prin calcularea debitului cardiac înainte de perfuzie şi prin măsurarea continuă a debitului de perfuzie. Relaţia inversă stabilită respectă datele cunoscute cu privire

la nevoile metabolice pe grupe de vîrstă şi greutate corporală. Excepţiile legate de debitele regionale sau de organe (creier, miocard, rinichi, ficat, musculatură scheletică) nu fac decît să întărească observaţiile menţionate.

Astfel, la diferite debite de perfuzie, cantitatea de sînge pe unitatea de timp pe care o primesc aceste organe variază în limitele unor procente, care par să fie stabilite de bogăţia de vascularizaţie a organismului respectiv sau, mai precis, debitul de perfuzie al acestor viscere depinde de suma suprafeţelor de secţiune a vaselor ce le traversează, cu o corecţie pentru şunturile arterio-venoase, considerînd fenomenul vasomotricităţii suspendat pe toată durata circulaţiei extracorporeale totale.

Relaţia dintre presiunea arterială şi debit este aceeaşi pentru organele vitale, cu excepţia creierului, care şi în normo- şi în hipotermie îşi păstrează acelaşi debit de perfuzie (de organ) la variaţii destul de mari de presiune arterială.

Relaţia directă între debit şi vascularizaţie a fost în mare măsură demonstrată de principiul debitului azigos.

3. Presiunea venoasă centrală variază direct cu debitul de perfuzie, dar presiunea la care încep să apară perturbaţii în balanţa hidrică pare să fie în legătură cu volumul de sînge din patul vascular al pacientului şi cu lichidele administrate parenteral paralel cu sîngele.

Un fenomen interesant, dar încă greu de explicat, este variaţia simultană, instantanee, a presiunii venoase centrale şi a presiunii arteriale în cazul modificărilor produse în drenajul sîngelui din sistemul cav (aparatul de circulaţie extracorporeală nu are timpul şi nici incitaţia electrică necesară adaptării la un nou debit arterial).

4. Presiunea din atriul stîng variază deseori independent de debitul de perfuzie, fiind în directă relaţie cu debitul pulmonar restant, cu întoarcerea bronşică şi cu momentul operator specific fiecărei malformaţii.

5. Saturaţia în oxigen a sîngelui venos amestecat (element de orientare mult mai preţios decît saturaţia sîngelui arterial) variază direct cu debitul de perfuzie (în condiţiile unor perfuzii foarte corecte).

Pe grupe de greutate corporală — cu oarecare excepţii care îşi au explicaţia bine conturată — o saturaţie cu oxigen crescută a sîngelui venos amestecat s-a găsit la grupele cu debit de perfuzie mare (greutatea corporală mică) şi la fiecare nivel de saturaţie cu oxigen a sîngelui venos, indivizii din grupa cu greutate corporală mare au solicitat şi au fost perfuzaţi cu un debit mai mic (exprimat în ml/kg corp/minut).

6. Folosind capacitatea maximă de aspiraţie (prin gravitaţie) a sîngelui venos din sistemul cav am ajuns la concluzia că modificarea volumului de sînge din patul vascular al pacientului este factorul esenţial care afectează debitul de perfuzie şi în al doilea rînd că în condiţia circulaţiei extracorporeale cu excluderea totală a inimii şi plămînilor din circulaţie, mecanismele naturale prin care organismul compensează pierderile de sînge sînt abolite sau cel puţin parţial pervertite (fig. 4 şi 5).

În condiţia circulaţiei extracorporeale totale realizată la temperaturi normale, patul vascular al pacientului devine un conţinător aproape rigid care se fixează în vasodilataţie activă în unele teritorii (viscerele care în mod normal au o vascularizaţie bogată şi o funcţie laborioasă) şi în pseudo-

Scanned with OKEN Scanner

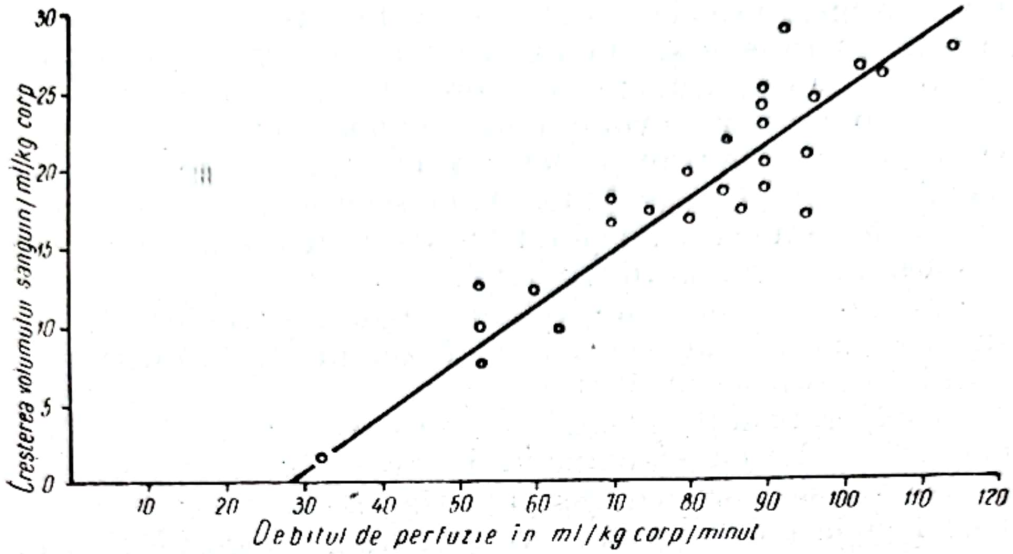


Fig. 4. — Variațiile volumului de sînge circulant (intra- și extracorporeal) în funcție de debitul de perfuzie (în condiții de normotermie).

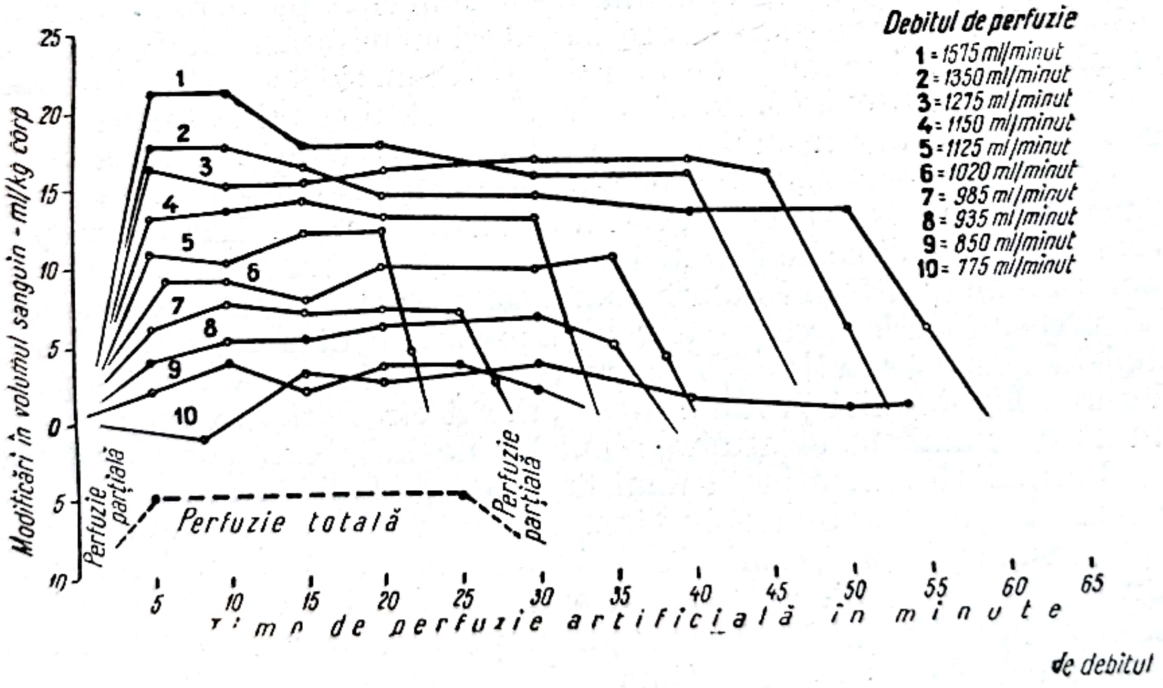


Fig. 5. — Variațiile în timp ale volumului de sînge circulant (intra- și extracorporeal) în funcție de debitul de perfuzie (în condiții de normotermie) în 10 cazuri cu o greutate corporală între 13 și 17 kg.

vasoconstricție în alte teritorii (prin sistemul șunturilor arterio-venoase), în funcție de debitul de perfuzie (debit preferențial sau dirijat pentru unele organe și debit de repaus pentru altele).

Deoarece mecanismele naturale de compensare devin neeficiente în timpul perfuziei artificiale și știind că volumul de sînge se menține constant în mod automat în circuitul extracorporeal și, deci, și în arborele vascular al pacientului, o reducere a volumului circulant — prin pierderi în cîmpul operator — s-ar traduce prin scăderea volumului din mașină peste limita de 25—50 ml, care reprezintă marginea de securitate a sistemului automat de reglare a debitului (în cazul că nu ar exista un volum de rezervă care să acopere continuu pierderile din plagă).

Această mică scădere de volum sanguin ar determina o scădere importantă a debitului de perfuzie în cazul în care cantitatea de sînge pierdut nu se substituie imediat.

Studii experimentale ne-au arătat că o pierdere de sînge de 10% din totalul volumului circulant poate reduce debitul de perfuzie cu pînă la 50% și că acest debit redus se menține astfel pînă la reechilibrarea balanței de lichide (administrarea volumului de sînge pierdut în cîmpul operator sau sustras în mod deliberat în cadrul experimentului).

Relația directă dintre presiunea arterială și presiunea venoasă centrală, pe de o parte, și debitul de perfuzie, pe de altă parte, răspunsul simultan al ambelor acestor presiuni la alterații ale debitului de perfuzie, aparenta inabilitate a organismului de a compensa pierderile de sînge ce survin în timpul circulației extracorporeale și marea sensibilitate a debitului de aspirație din sistemul cav spre mașină în funcție de modificările survenite în volumul circulant, ne fac să credem că în condiția perfuziei artificiale a întregului organism pacientul se comportă ca un sistem neadaptabil.

Dacă acest fenomen se datorește lipsei de reactivitate în fața agresiunii produse de perfuzia artificială, sau unei adaptări rigide fixate prin pragul anesteziei și al unei hemodinamici mult modificate, nu se poate spune încă. Fenomenul adaptării în condiția complexă a by-pass-ului cardio-pulmonar total necesită deslegarea multor necunoscute pentru a avea o imagine completă asupra reactivității neuro-vasculare. În acest sens se pare că inducerea hipotermiei profunde cu ajutorul circulației extracorporeale a aruncat o lumină nouă asupra semnelor de întrebare mai persistente [1]).

Posibilitatea menținerii unui debit de perfuzie constant, fără utilizarea unui aparat automat de circulație extracorporeală, numai printr-o simplă instalație care permite menținerea constantă a presiunii venoase centrale și a presiunii arteriale și cunoașterea și înlocuirea imediată și exactă a tuturor pierderilor sanguine, pe care organismul le reclamă, este un alt fapt evident în sprijinul celor menționate anterior.

În această condiție ajustarea debitului de perfuzie și reînlocuirea masei sanguine pierdute se face normal în funcție de parametrii amintiți. Măsurători precise ale volumului pierderilor sanguine prin cîntărirea pacienților pre- și postoperator și, mai ales, prin calcularea pierderilor intraoperatorii cu metode precise ne-au confirmat exactitatea celor menționate și ne-au permis refacerea în serie a condiției experimentale enunțate.

[1]) Ionescu M. și Păușescu E., Date personale nepublicate.

Scanned with OKEN Scanner

Din cele discutate pînă acum se mai poate degaja şi faptul că menţinerea unei presiuni venoase centrale normale şi constante în timpul perfuziilor artificiale ne pune la adăpost de incidente neplăcute sau chiar de accidente grave.

Astfel presiunea venoasă scăzută reduce debitul de perfuzie prin reducerea întoarcerii venoase prin gravitaţie în aparat (flutter-ul cavelor sau aspiraţia pereţilor pe canulele venoase).

Presiunea venoasă centrală crescută duce la edem şi hemoragie interstiţială mai ales în organele parenchimatoase fragile (creier, rinichi, ficat).

Pentru a evita aceste accidente, chiar şi în cazul utilizării unui sistem automat de reglare a debitului de perfuzie, credem că este indicat să existe întotdeauna posibilitatea acomodării unui volum de sînge variabil în circuitul extracorporeal prin :

— rezervor venos deschis pe cremalieră şi sistem automat de reglare a volumului sanguin ;

— rezervor închis, dar extensibil şi cu nivel variabil pe cremalieră ;

— combinaţia ambelor sisteme.

Al doilea fenomen esenţial ce are loc în aparatul de circulaţie extracorporeală pentru realizarea unei perfuzii totale — cu excluderea inimii şi a plămînilor din circulaţie — este arterializarea artificială a sîngelui.

Aceasta comportă captarea de oxigen, eliberarea de bioxid de carbon, menţinerea constantă a temperaturii şi filtrarea sîngelui.

Desigur că în plămîni au loc şi alte fenomene biologice destul de importante, dar care nu se cunosc suficient. Captarea oxigenului şi eliberarea bioxidului de carbon în condiţii optime din punct de vedere fiziologic şi la un anumit debit şi viteză de reacţie pe unitatea de timp constituie elementele de bază în stabilirea performanţei sau eficacităţii dinamice a „organului schimburilor gazoase extracorporeale", cum se numeşte de fapt, în mod corect, oxigenatorul.

Deci, oxigenarea sîngelui trebuie să aibă loc în condiţii fiziologice (97—100% saturaţie arterială în oxihemoglobină şi 130—250 mm Hg presiune parţială a O_2) la orice debite, între teoreticul 0 şi 5 000 ml pe minut. Limita superioară a presiunii parţiale a oxigenului dizolvat în plasmă nu trebuie să depăşească cifra menţionată pentru a îndepărta pericolul hiperoxigenării.

Despre toxicitatea oxigenului s-au spus şi s-au scris foarte multe, totuşi, esenţa fenomenului, cel puţin aşa cum a fost descris de clasici, nu se cunoaşte încă.

Din punctul de vedere al condiţiei create de circulaţia extracorporeală, hiperoxigenarea prezintă pericolul potenţial al microemboliilor gazoase în diferite circumstanţe de lucru în funcţie de temperatură, debit, filtrare şi despumare. Şi dacă hiperoxigenarea prezintă pericolul emboliei gazoase, hipooxigenarea este şi mai gravă prin hipoxia la care obligă un organism traumatizat de actul anestezico-chirurgical şi de injuriile proprii chiar unei perfuzii artificiale corecte.

Un indicator mult mai preţios însă în condiţia perfuziei artificiale a unui organism este cunoaşterea saturaţiei în oxihemoglobină a sîngelui

Scanned with OKEN Scanner

venos amestecat. Oximetria venoasă ne spune întotdeauna dacă oxigenatorul folosit este eficient în cazul special al organismului, respectiv dacă, pentru debitul utilizat şi în condiţia patologică a pacientului, oxigenarea sîngelui este optimă.

Saturaţia în oxihemoglobină a sîngelui venos amestecat în jurul cifrelor de 67—70% reprezintă zona eficientă, dacă perfuzia artificială a organismului are loc în normotermie.

În ceea ce priveşte eliberarea bioxidului de carbon din sînge în timpul traversării oxigenatorului, acest fenomen trebuie să aibă loc de asemenea în condiţii fiziologice. Aceasta înseamnă depurarea sîngelui venos pînă la, sau sub, cifrele întîlnite în hematoza pulmonară normală, deoarece, dacă performanţa oxigenatorului este asigurată pentru captarea de oxigen, bioxidul de carbon poate fi adăugat în amestecul gazos admis în oxigenator în proporţia necesară menţinerii concentraţiei sale fiziologice în sîngele arterializat (între 0 şi 5% după diverşi autori şi în funcţie de sistemul de oxigenare folosit).

Pentru a putea păstra în tot timpul perfuziei, îndependent de variaţiile debitului sanguin care impun variaţii în debitul de gaz admis în oxigenator, aceeaşi concentraţie în procente de O_2 şi CO_2, este bine să se utilizeze amestecuri gazoase gata preparate în aceeaşi butelie. Astfel, modificînd debitul de gaz utilizat, vom menţine continuu aceeaşi concentraţie.

Această modalitate simplă şi comodă de lucru are însă inconvenientul de a nu permite modificarea concentraţiei de bioxid de carbon în funcţie de variaţiile balanţei anion-cation care apar în perfuziile de lungă durată.

Fără a intra aici în amănunte asupra posibilităţilor de restabilire a echilibrului acid-bază, menţionăm numai că utilizarea unui capnograf pentru măsurarea concentraţiei gazului admis şi evacuat din oxigenator ne permite cunoaşterea precisă a concentraţiei bioxidului de carbon în amestecul gazos şi, deci, concentraţia acestui gaz în sînge.

Încălzirea şi umidificarea amestecului gazos înainte de intrarea în oxigenator este o măsură utilă în complexul manevrelor de prevenire a disfuncţiilor generate de circulaţia extracorporeală.

În legătură cu modul de efectuare a schimburilor gazoase extracorporeale, respectiv despre tipul de oxigenator, ar fi foarte multe de spus. Astfel marea deosebire, în ceea ce priveşte mecanismul captării şi eliminării de gaze, între un oxigenator ce lucrează pe principiul barbotajului şi un altul ce foloseşte pelicula de sînge pe suprafeţe întinse pare să fie în ultimă instanţă mai mult o deosebire formală şi un motiv de polemică, deoarece şi pentru neajunsurile şi pericolele oxigenării pe coloane de înspumare există metode de remediere. De altfel disputa dintre şcolile ce utilizează aceste două sisteme de oxigenare ca şi lămurirea tuturor necunoscutelor legate de servituţile barbotajului, vor fi rezolvate de timp şi nu de polemică sau poate — şi aceasta este o impresie ce se apropie mai mult de fiziologia hematozei — de construirea unui oxigenator de membrană eficient. Acest oxigenator ar trebui să permită în condiţii optime schimburile gazoase fără ca masa sanguină să vină în contact direct cu atmosfera, fără

Scanned with OKEN Scanner

crearea unor presiuni nocive asupra elementelor figurate ale sîngelui şi fără degradarea proteinelor plasmatice (datorită interfazei sînge-aer).

În privinţa celorlalte funcţii pe care ar trebui să le îndeplinească un oxigenator, nu dispunem în momentul actual, de suficiente cunoştinţe şi de posibilităţile tehnice necesare pentru reproducerea lor în afara organismului.

Aşa cum am menţionat, o perfuzie artificială, mai ales atunci cînd realizează completa excludere a inimii şi plămînilor din circulaţie, poartă cu ea o serie de servituţi tehnice datorită imperfecţiunii aparaturii sau condiţiei patologice precare a pacientului.

Astfel, încă de la început, de la punerea în legătură a aparatului pompe-oxigenator cu pacientul se nasc o serie de întrebări. Canulare centrală sau periferică? Canularea arterei subclavii sau a arterei femurale.

La prima întrebare, scopul perfuziei răspunde imediat. Dacă circulaţia extracorporeală se foloseşte ca suport în chirurgia inimii, se va practica o canulare centrală a sistemului venos, respectiv drenajul sîngelui se va face prin cele două vene cave canulate prin atriul sau urechiuşa dreaptă.

Dacă perfuzia artificială are drept scop suportul circulaţiei generale în insuficienţa cardiacă, dializa extracorporeală, răcirea lentă a organismului sau chiar răcirea profundă pentru operaţii chirurgicale ce se adresează altor organe în afară de inimă, canularea venoasă se poate efectua la nivelul venelor periferice (femurale, jugulare, brahiale, radiale etc.).

Canulările periferice prezintă avantajul de a nu traumatiza cordul prin manipulări şi incizii inutile, care sînt adesea urmate de căderi tensionale. Pe de altă parte însă, canulările periferice nu reuşesc niciodată să realizeze un debit egal cu debitul cardiac bazal şi duc adesea la sacrificiul venelor cateterizate.

În ceea ce priveşte alegerea arterei de reinjectare a sîngelui arterializat de maşina inimă-plămîn artificial, se preferă artera femurală comună şi nu artera subclavie, pentru următoarele motive :

— Canularea arterei subclavii necesită o disecţie suplimentară în toracele deschis şi o canulă în plus în cîmpul operator şi aşa prea încărcat cu canule şi catetere.

— Reinjectarea sîngelui arterial foarte aproape de emergenţa arterelor coronare şi destul de aproape de vasele cerebrale prezintă pericolul pătrunderii bulelor de gaze sau a particulelor străine (filamente de fibrină, microcheaguri, microparticule de substanţa despumantă) direct în aceste vase.

— Utilizarea sîngelui răcit la temperatura de 2—4°C pentru inducerea hipotermiei profunde ne face să ne îndepărtăm prudent de cord şi de creier. Sîngele rece injectat în artera femurală sau iliacă externă va lua contact cu miocardul şi creierul după ce va traversa pe o oarecare distanţă organismul.

Totuşi există situaţii, cum ar fi în cazul adulţilor aterosclerotici, cînd locul de canulare arterială este dictat de starea anatomică a vasului. Erori la canularea unei artere scleroase sau purtătoare a unei plăci de aterom au condus la accidente grave (ruperea arterei, anevrismul disecant enorm etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Reinjectarea sîngelui arterial, chiar la nivelul unui vas periferic, s-a constatat a nu fi o manevră lipsită de nocivitate. Astfel, introducerea sîngelui în sens invers drumului fiziologic (prin artera femurală în spre aortă) sau a pompării lui în jet continuu, nepulsatil, produce tulburări funcţionale renale uneori foarte grave.

Pentru aceasta s-ar putea spune, pînă la cunoaşterea tuturor cauzelor ce produc aceste efecte nocive, că menţinîndu-ne, în limitele funcţionalului, cît mai aproape de fenomenul normal, imitîndu-l pe cît se poate, avem mai multe şanse de reuşită.

În seria aşa-ziselor accidente ce ţin de perfuzia artificială a organismului se înscrie în primul rînd embolia.

Despre embolia gazoasă am amintit la sistemele de oxigenare artificială. Trecerea oxigenului din starea dizolvată în plasmă în starea gazoasă se poate produce în mai multe împrejurări. Astfel hiperoxigenarea, fenomenul de cavitaţie ce poate avea loc la nivelul ieşirii dintr-o canulă arterială neadecvată debitului, perfuzarea unui organism cald cu sînge rece sau despumarea incompletă a sîngelui ce s-a oxigenat prin barbotaj, reprezintă, lăsînd la o parte defecţiunile tehnice, cauzele cele mai importante ale emboliei gazoase.

Prevenirea acestui grav accident de perfuzie se poate face pentru fiecare cauză în parte :

— Utilizarea unui polarograf, cu electrodul (celula Clark) montat la capătul arterial al oxigenatorului, va permite măsurarea continuă a presiunii parţiale a oxigenului în sîngele arterializat şi, deci, prevenirea hiperoxigenării prin modificarea debitului de gaz admis în maşină.

— Recircularea sîngelui în interiorul maşinii înainte de cuplarea cu pacientul se va face în absenţa oxigenului, pentru a nu creşte pO_2 înainte de perfuzie.

— Reinjectarea sîngelui arterial printr-o canulă adecvată debitului (cu un diametru interior cît mai larg) şi măsurarea presiunii din linia arterială a aparatului şi din arborele arterial al pacientului vor preveni apariţia fenomenului de cavitaţie.

— Injectarea sîngelui după o prealabilă încălzire, dacă se începe cu debite mari, micşorează sau anulează gradientul termic dintre maşină şi pacient la începutul perfuziei şi în acest caz chiar o presiune parţială crescută a O_2 în sîngele arterializat nu mai este nocivă.

— Despumarea completă şi desigur controlul despumării, atunci cînd se folosesc oxigenatoare cu barbotaj şi plasarea unei capcane de gaze în linia arterială imediat înainte de cuplarea cu artera pacientului, ne pun la adăpost de emboliile gazoase care generează complicaţii grave, adesea mortale, după perfuziile artificiale.

Asupra emboliilor gazoase se cunosc cîteva fapte sigure. Prezenţa aerului sau a oxigenului în capilarele coronare şi cerebrale duce în mod obligatoriu la întreruperea irigaţiei sanguine a teritoriului embolizat şi la ischemia tisulară consecutivă, mai ales atunci cînd debitul sanguin este scăzut sau intrerupt temporar, ca în timpul stopului cardiac electiv sau al stopului circulator complet la temperaturi joase. Particulele de aer şi de

sînge, respectiv spuma în capilare, necesită o forță mult mai mare decît presiunea intravasculară pentru a fi împinse în teritoriul venos.

Pentru miocard, consecința imediată este fibrilația ventriculară deseori ireductibilă. Legea lui Haldane, „anoxia nu oprește numai mașina, ci o și distruge", devine o realitate. Pentru creier, consecințele emboliei gazoase sînt la fel de grave ; ischemia chiar de scurtă durată duce la ramolisment cerebral egal ca întindere cu zona embolizată.

Embolia în cursul circulației extracorporeale mai poate fi provocată de microcoaguli, filamente de fibrină, particule de silicon despumant și corpi străini rămași în circuitul aparatului din timpul pregătirii. Prevenirea fenomenului ține de corectitudinea montării și manipulării aparatului, iar o măsură de oarecare siguranță în reținerea acestor particule este plasarea unui filtru eficient în linia arterială.

O altă categorie de complicații des întîlnite în cursul și după utilizarea circulației extracorporeale totale este reprezentată de complicațiile pleuro-pulmonare. Unele din ele, cum ar fi edemul acut al plămînului, infarctul pulmonar, atelectazia pulmonară, hemotoraxul, reacțiile pleurale lichidiene sînt bine cunoscute, și ca etiologie, și ca patogenie, cel puțin în patologia clinică generală.

Cauzele și modul de apariție a acestor complicații în timpul perfuziilor artificiale, ca și depistarea și explicarea unor fenomene patologice de la nivelul plămînilor, complicații ale aceluiași procedeu de circulație și respirație artificială, nu sînt decît în parte cunoscute, cu toate că s-au găsit sancțiuni terapeutice deseori eficiente.

Astfel după utilizarea circulației extracorporeale s-au descris o serie de sindroame anatomo-clinice cum ar fi moartea subită prin embolizarea masivă capilară a plămînilor, atelectazia masivă difuză a plămînilor, hemoragia interstițială pulmonară difuză, atelectazia pulmonară diseminată etc.

Lăsînd la o parte faptele clinice sau mecanismele fiziopatologice bine cunoscute în producerea complicațiilor pulmonare menționate, vom trece sumar în revistă cauzele majore probabile, mecanismele patogenice și posibilitățile de prevenire și de tratament ale complicațiilor pulmonare mai puțin cunoscute, legate de utilizarea circulației extracorporeale.

Complicațiile pulmonare majore recunosc următoarele cauze :

1. Existența unei hipertensiuni arteriale pulmonare cauzată la rîndul ei de afecțiunea cardiacă.

Îndepărtarea acestei cauze de complicații se face printr-o indicație operatorie judicioasă, prin pregătirea perfectă preoperatorie și prin reducerea tuturor factorilor de risc, mai ales a posibilităților de creștere a presiunii pulmonare prin supraîncărcare a patului vascular pulmonar.

2. Supraîncărcarea rapidă și masivă a arborelui vascular cu lichide, condiție ce poate exista la inducerea anesteziei, și pregătirea bolnavului pentru operație, precum și în perioada de reanimare postoperatorie (spălarea aparatului pompe-oxigenator cu ser fiziologic, serul fiziologic utilizat ca vehicul pentru heparinarea flacoanelor de recoltare a sîngelui, filmarea ecranelor din unele oxigenatoare, soluții fiziologice utilizate pentru menținerea perfuziilor).

Scanned with OKEN Scanner

Prevenirea supraîncărcării pacientului cu lichide se poate realiza prin :

a) reducerea perfuziilor inutile ;

b) compensarea tuturor lichidelor din flacoanele de sînge sau din aparatul pompe-oxigenator cu albumină pentru corectarea presiunii coloidosmotice şi introducerea acestor volume de lichid în bilanţul hidric ;

c) stabilirea şi respectarea strictă a nevoilor de lichide ale pacientului, făcînd bilanţul ingesta-excreta, în perioada imediat postoperatorie (primele 72 de ore).

3. Embolia gazoasă a plămînilor, care multă vreme s-a considerat lipsită de nocivitate, este în mod cert o cauză de creştere a presiunii vasculare pulmonare.

Conducerea unei perfuzii în condiţii perfecte şi respectarea tehnicii chirurgicale împiedică intrarea aerului în artera pulmonară. Clamparea arterei pulmonare în timpul cît cordul este deschis este o măsură suplimentară de securitate.

4. Aşa-zisa toxicitate a oxigenului, care în mod sigur reprezintă cel puţin uscarea plămînilor prin ventilare continuă cu oxigen, în timp ce circulaţia pulmonară este suspendată în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total.

Pentru prevenirea efectului nociv menţionat se recomandă în primul rînd o tehnică anestezică perfectă înainte, în timpul şi după executarea actului operator intracardiac.

În timpul by-pass-ului cardio-pulmonar total, plămînii se vor insufla în mod intermitent, rar, la o presiune de 12—18 cm de apă, cu un amestec de 50% oxigen şi 50% helium.

5. Blocarea bronhiolelor (de dimensiuni foarte mici la copii) cu secreţii reprezintă, izolat sau împreună cu alţi factori, o cauză de producere a complicaţiilor pulmonare.

a) În primul rînd pentru a nu expune la accidente şi complicaţii pulmonare, toate cazurile ce urmează a fi operate sub circulaţie extracorporeală şi care nu comportă un grad de urgenţă vor fi amînate pînă ce pacientul a depăşit vîrsta de 2 ani.

b) Traheotomia precoce (fără a deveni o regulă), cu indicaţie precisă, reprezintă uneori metoda salutară.

6. Pseudoembolizarea patului capilar pulmonar prin aglutinarea intravasculară a elementelor figurate sanguine în timpul suspendării circulaţiei pulmonare în cursul perfuziei artificiale sau a stopului circulator complet, realizat la temperaturi joase.

Pentru a evita apariţia acestei condiţii patologice, numai o heparinare corectă, la un pacient al cărui echilibru fluidocoagulant a fost investigat în amănunţime şi corectat la cifre normale, reprezintă unica posibilitate de prevenire.

7. Pseudovasodilataţia ce se stabileşte pe timpul perfuziei artificiale la nivelul arteriolelor şi venulelor din arborele vascular pulmonar, accentuează aglutinarea intravasculară prin stază capilară.

Această condiţie ţine direct şi este unul din efectele circulaţiei extracorporeale şi, deci, nu recunoaşte ca măsuri de prevenire decît respectarea

Scanned with OKEN Scanner

unor tehnici chirurgicale şi de perfuzie corecte, dublate de pregătire preoperatorie, anestezie şi reanimare, conduse în cele mai bune condiţii.

8. Supraîncărcarea temporară a arborelui vascular pulmonar şi hipertensiunea consecutivă produc leziuni capilare întinse şi extravazate sanguine. În orele şi zilele ce urmează operaţiei, hemoragia capilară continuă şi se însoţeşte de exsudat şi edem, care împreună produc grave tulburări ale procesului de hematoză. Hipoxia reclamă terapia cu doze mari de oxigen pur, care însă, continuată mai multă vreme, devine o injurie pulmonară suplimentară.

Supraîncărcarea temporară a arborelui vascular pulmonar în cursul circulaţiei extracorporeale pare să fie cauza cea mai importantă în producerea complicaţiilor pulmonare postperfuzionale şi pentru aceasta vom descrie mai amănunţit mecanismele de producere [1]).

A. Supraîncărcarea anterogradă a patului vascular pulmonar în timpul perfuziei artificiale poate apărea în următoarele condiţii :

I. Înainte de clamparea venelor cave pe cateterele de aspiraţie (by-pass parţial), deoarece o parte din sîngele cav pătrunde în cordul drept şi în plămîni.

II. În timpul by-pass-ului cardio-pulmonar total, dacă cordul drept nu este deschis.

Sîngele coronarian se acumulează în cavităţile drepte şi apoi este împins în artera pulmonară. Acest fenomen devine şi mai accentuat după declamparea aortei (cardioplegie) sau în perioada de încălzire, după stop circulator complet la temperaturi joase, cînd debitul coronar poate ajunge la jumătate din debitul total de perfuzie, iar cordul nu poate expulza sîngele acumulat.

Prevenirea acestor accidente se poate face prin :

1. Menţinerea constantă a volumului de sînge circulant cu ajutorul unui mecanism automat ; astfel pacientul nu va primi decît volumele de sînge pierdute (prin autoajustarea debitului de perfuzie).

2. Deschiderea cordului drept (sau introducerea unui cateter) în cazul by-pass-ului cardio-pulmonar total şi cînd cordul nu se poate contracta şi, deci, nu poate expulza sîngele din cavităţile sale.

3. Măsurarea continuă a presiunii venoase centrale pentru a înregistra orice creştere, mai ales în timpul by-pass-ului parţial.

B. Încărcarea arborelui vascular pulmonar prin vase colaterale se realizează în situaţiile următoare :

I. Existenţa canalului arterial creează o condiţie suficientă de încărcare şi hipertensiune vasculară pulmonară.

II. Circulaţia colaterală bogată, ca în cazurile de tetralogie Fallot, reprezentată mai ales de o circulaţie bronşică exuberantă, produce un debit de întoarcere în cordul stîng aşa de mare, încît, un cord în fibrilaţie, un ventricul stîng ineficient sau o aortă clampată (pentru stop cardiac) împiedică expulzarea sîngelui din inimă şi conduce la încărcarea pulmonară.

[1] W. J. Kolff, comunicare personală făcută autorilor.

Prevenirea acestor posibilităţi de încărcare pulmonară se poate face prin :

1. Rezolvarea chirurgicală mai întîi a canalului arterial şi apoi începerea perfuziei artificiale ;
2. Menţinerea deschisă a valvei pulmonare prin ventriculul drept ;
3. Plasarea unui cateter în atriul stîng (Kolff) pentru măsurarea presiunii intracavitare şi pentru drenajul excesului de sînge în orice moment.

C. Supraîncărcarea retrogradă a patului vascular pulmonar se poate produce în următoarele circumstanţe :

I. Obstrucţia mecanică a venelor — sau a unei singure vene-pulmonare ca în cursul încercărilor chirurgicale de reparare a transpoziţiei marilor vase sau în timpul suturării unui defect atrial cu implantare anormală de vene pulmonare.

II. Stenoza mitrală, insuficienţa mitrală şi insuficienţa aortică produc flux retrograd în venele pulmonare, realizînd supraîncărcarea sanguină.

III. Obstrucţia dinamică din timpul fibrilaţiei ventriculare şi inefi-cienţa ventriculului stîng după stop cardiac sau în perioada de reîncălzire după stop circulator complet la temperaturi joase. Uneori ventriculul drept se comportă mai bine (comparativ cu cel stîng) după condiţiile menţionate.

Prevenirea accidentelor datorite supraîncărcării retrograde (mecanice sau dinamice) se realizează prin :

1. Plasarea unui cateter cu lumen larg în atriul stîng şi drenarea sîngelui ori de cîte ori presiunea în această cavitate depăşeşte cifrele normale.
2. Controlul sistematic al venelor pulmonare în toate cazurile în care manevrele chirurgicale ar putea să lezeze debitul lor normal.

În sfîrşit, ca indicaţie generală pentru prevenirea accidentelor şi complicaţiilor pulmonare ce pot apărea în timpul şi, mai ales, după operaţiile pe cord deschis sub circulaţia extracorporeală, ne permitem să menţionăm următoarele :

1. Stabilirea judicioasă a riscului operator şi punerea indicaţiei de operabilitate şi de moment optim de intervenţie după evaluarea completă a condiţiei patologice a pacientului şi a posibilităţilor terapeutice utilizabile.
2. Pregătire preoperatorie adecvată.
3. Anestezie perfectă — oxigenare perfectă.
4. Perfuzie excelentă—oxigenare perfectă — debit optim.
5. Gest chirurgical corect şi complet.
6. Îngrijire postoperatorie corectă.

Din cele cîteva probleme de fiziopatologie a perfuziei artificiale a organismului, pe care le-am schiţat, se degajă un adevăr de necontestat, valabil de altfel în multe domenii ale medicinii : încercarea de a rezolva problemele mari ale fiziologiei circulaţiei extracorporeale numai cu ajutorul unor aparate, mecanisme automate sau instrumente nu poate duce la un rezultat corect.

Punerea în acţiune a tuturor metodelor de investigaţie şi de tratament împreună va permite poate rezolvarea necunoscutelor care mai

Scanned with OKEN Scanner

guvernează încă fenomenul adaptării organismului la condițiile create de substituirea temporară a funcției cardiorespiratorii cu un agregat mecanic.

Cunoașterea precisă a gradului de adaptabilitate la această injurie dirijată — circulația extracorporeală — și înțelegerea tuturor fenomenelor reacționale pe care organismul le pune în joc în fața acestei agresiuni, așa de necesare astăzi, ne va permite în viitor, poate, să ne orientăm spre una din cele două metode ce par să reprezinte progresul chirurgiei cardiace : inima mecanică intratoracică permanentă și transplantul cardiac.

BIBLIOGRAFIE

1. BURAKOVSKI V. I i sotr., Eksp. Hirurg., 1958, nr. 3, p. 31.
2. GOLLAN F., *Physiology of Cardiac Surgery*, Springfield - Ill., Ed. Ch. C. Thomas, 1959.
3. KOLFF W. J. et al., Cleveland Clinic Quarterly, 1958, nr. 2, p. 65.
4. KOLFF W. J. a. EFFLER D. B., Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs, 1958, t. IV, p. 111.
5. LEVITKAIA I. A. i sotr., Eksp. Hirurg., 1958, nr. 3, p. 42.
6. MARINESCU V., IONESCU M., PĂUȘESCU E., PROINOV FR. și IONESCU L., *Importanța hemolizei în corelație cu alți factori în aprecierea traumatismului sanguin din cursul perfuziei totale a organismului cu un aparat pompe-oxigenator*, acest volum, p. 143.
7. MARINESCU V. și IONESCU M., în *Probleme de actualitate în medicină*. București, Ed. medicală, 1960, p. 243.
8. PIERCE E. C., Transactions of The American Society for Artificial Internal Organs, 1958, t. IV, p. 8.
9. VIȘNEVSKI A. A., Eksp. Hirurg., 1958, nr. 3, p. 54.

Scanned with OKEN Scanner

IV STOPUL CARDIAC ELECTIV CA ADJUVANT ÎN CHIRURGIA CU INIMA DESCHISĂ SUB CIRCULAȚIE EXTRACORPOREALĂ

Prof. Voinea Marinescu
Marian Ionescu
Ludovic Ionescu

Rezolvarea corectă și completă a unor boli de inimă se poate realiza numai dacă tehnica perfuziei oferă un cîmp chirurgical intracardiac clar, gol de sînge și nemișcat.

Instalarea circulației extracorporeale totale prin ocluderea venelor cave pe canulele de aspirație venoasă nu drenează în aparatul inimă-plămîn artificial toată masa de sînge circulant.

În cordul drept se scurge continuu debitul coronarian care în condiții de repaus, la indivizi normali, măsoară aproximativ 70—80 ml/minut/100 g țesut ventricular (4—6% din debitul cardiac total).

Tot în cordul drept revine o parte din sîngele ce a rămas în patul vascular pulmonar în momentul clampării venelor cave, deoarece valva pulmonară devine insuficientă funcțional în timpul perfuziei artificiale.

În inima stîngă revine o cantitate de sînge din venele pulmonare, din circulația bronhică și din circulația sistemică prin valva aortică, ce devine uneori insuficientă funcțional în cursul perfuziei artificiale.

În cazul defectelor cardiace congenitale, cantitatea de sînge ce se întoarce în cavitățile inimii în cursul circulației extracorporeale totale este uneori enormă, datorită defectului însuși, a circulației colaterale și a comunicării libere ce există adesea între inima stîngă și cea dreaptă.

Acest flux sanguin a fost estimat în anumite împrejurări la cifre de aproximativ 800—1 000 ml/minut. Calculele făcute în cursul perfuziei artificiale (Kirklin) au arătat că sîngele aspirat din cavitățile inimii reprezintă 25% din debitul total al aparatului de circulație extracorporeală.

Trecerea acestei mari cantități de sînge prin inima scoasă din circulație, în afară de faptul că împiedică vizibilitatea și desfășurarea timpilor operatori intracardiaci, reprezintă o pierdere imensă de masă circulantă care ar trebui înlocuită cu sînge recoltat de la donatori. În multe situații, datorită acestei mari cantități de sînge ce se reîntoarce în cord, sistemele de aspirație și recuperare sînt ineficiente.

Scanned with OKEN Scanner

Gibbon a fost obligat să scadă debitul maşinii pînă la cifra de 25 ml/kg corp/minut pentru a reduce astfel şi fluxul ce inundă cavităţile inimii drepte, iar Lillehei a fost forţat să practice clamparea intermitentă a aortei.

Pentru a obţine linişte completă în cîmpul operator şi un cord uscat s-au imaginat o serie de procedee care, sub o formă sau alta, au realizat o imobilitate parţială sau totală a cordului.

Astfel, Senning pentru a suprima temporar activitatea inimii a injectat în vasele coronare o soluţie de clorură de potasiu, acetilcolină sau mecolil.

În acelaşi scop, Senning (1952) a indus fibrilaţia ventriculară, dar această metodă nu şi-a găsit loc în clinică pentru că s-a demonstrat că metabolismul miocardului în fibrilaţie este mult crescut faţă de metabolismul unui cord care se contractă normal.

Conrad Lam şi colaboratori (1953) produc experimental stopul cardiac cu clorură de potasiu. Metoda nu a dat satisfacţie completă, oprirea cordului producîndu-se tardiv şi fiind însoţită la sfîrşit de un mare procent de aritmii cardiace. Acelaşi autor (1956) comunică utilizarea experimentală a acetilcolinei.

Melrose utilizează, în 1955, acţiunea cardioplegică a citratului de potasiu pe miocardul canin şi descrie o tehnică simplă pentru inducerea stopului cardiac electiv.

Effler şi Kolff (1956) folosesc pentru prima oară în clinică, stopul cardiac indus cu citrat de potasiu. De atunci o întreagă serie de substanţe au fost utilizate pentru producerea stopului cardiac electiv şi diferite metode au fost încercate experimental şi clinic pentru a realiza mai mult sau mai puţin acelaşi scop. Din toate încercările şi metodele utilizate pînă în prezent experimental şi clinic se degajă cîteva fapte care reprezintă în fond utilitatea acestui procedeu.

Stopul cardiac electiv (care exprimă în mod mai simplu ceea ce unii autori numesc „cardioplegie" sau „asistolă cardiacă indusă") realizează necesităţile impuse de tehnica chirurgicală intracardiacă sub circulaţie extracorporeală : cord oprit în diastolă, flasc, nemişcat, inexcitabil, iar cantitatea de sînge ce revine în cavităţile inimii, după stabilirea circulaţiei extracorporeale, redusă. Trauma mecanică a sîngelui în circuitul extracorporeal este redusă direct proporţional cu cantitatea de sînge aspirat din cavităţile inimii. Metabolismul cordului în timpul stopului electiv este mai puţin de jumătate din metabolismul cordului normal care se contractă.

În această lucrare vom expune rezultatele experimentale obţinute prin utilizarea unor droguri în scopul inducerii stopului cardiac electiv şi vom discuta critic limitele şi posibilităţile metodelor utilizate, ca şi valoarea lor în chirurgia cardiacă.

Un cardioplegic ideal, în sensul care ne interesează din punct de vedere chirurgical, trebuie să realizeze :

1) Oprirea rapidă a inimii.

2) Dispariţia completă a activităţii contractile şi electrice a miocardului pe o durată de cel puţin 20—30 minute.

Scanned with OKEN Scanner

3) Reluarea rapidă a activităţii cardiace normale prin simpla îndepărtare a drogului din circulaţia coronariană, fără utilizarea altor substanţe medicamentoase.

4) Cantitate relativ redusă, pentru a putea fi injectată rapid şi în doză unică.

5) Absenţa fibrilaţiei ventriculare sau a altor tipuri de aritmie cardiacă.

6) Absenţa toxicităţii şi neproducerea fenomenelor secundare la nivelul cordului sau al celorlalte ţesuturi ale organismului în cazul în care substanţa ar trece în circulaţia generală.

METODĂ

În cadrul acestui experiment a fost utilizat un număr de 62 de cîini adulţi, cîntărind între 8,5 şi 31 kg. Experienţele au decurs în condiţii de asepsie şi tratament postoperator cu antibiotice. Anestezia s-a indus cu pentobarbital sodic (30 mg/kg corp). Intubaţie traheală şi respiraţie controlată mecanic cu ajutorul unui pulmomat. În unele cazuri s-a practicat o dublă toracotomie, iar alteori s-a deschis numai toracele drept.

Cîinii au fost heparinizaţi şi protaminizaţi cu o cantitate de 1,5—3 mg/kg corp.

S-au folosit în mod alternativ două tipuri de aparate inimă-plămîn artificial pentru circulaţia extracorporeală: un oxigenator DeWall — Lillehei modificat, cu pompe Sigma-motor şi un oxigenator cu discuri şi pompe rotative. Debitele au variat între 45 şi 95 ml/kg corp/minut. La toate animalele s-a plasat un cateter în atriul stîng şi s-a deschis ventriculul drept. Substanţele în prealabil pregătite în amestec de sînge heparinizat şi oxigenat sau în soluţie cloruro-sodică 9‰ (acetilcolină) au fost injectate sub presiune în porţiunea de aortă dintre orificiile arterelor coronare şi clampă imediat în momentul următor ocluderii aortei (fig. 1). Cantităţile injectate ca şi momentul şi durata clampării aortei au fost marcate. În timpul stopului cardiac s-au practicat diferite manevre cu scopul de a produce excitaţii la nivelul mio- şi endocardului. După ce timpul stabilit pentru ocluderea aortei s-a scurs, s-a declampat aorta şi s-a practicat sutura inciziei ventriculare. Sîngele aspirat după declamparea aortei — adică fluxul coronarian ce conţine cardioplegicul respectiv — nu a fost îndepărtat din circulaţia extracorporeală.

În timpul experienţelor s-au înregistrat: presiunea venoasă, presiunea arterială, debitul maşinii, temperatura esofagiană şi cardiacă a animalului, temperatura sîngelui din maşină, rezistenţa din linia arterială, electrocardiograma, electroencefalograma, presiunea parţială a oxigenului din linia arterială şi venoasă a aparatului şi pH-ul şi bicarbonaţii în sîngele arterial. Pentru urmărirea efectului substanţelor cardioplegice utilizate s-a înregistrat durata ocluderii aortei, momentul instalării şi durata stopului cardiac, timpul scurs de la reluarea activităţii cardiace (după stop) pînă la restabilirea contracţiilor normale, comportarea animalului după experiment (apariţia şi durata aritmiilor sau a altor accidente, modul de defibrilare, evoluţia postoperatorie) şi răspunsul miocardului la diferiţi stimuli în timpul stopului electiv. Pentru revenirea activităţii cardiace după inducerea stopului nu s-a folosit nici o substanţă medicamentoasă.

Pentru defibrilare s-au folosit, cînd a fost cazul, electroşocuri, masajul manual, ATP în soluţie Ringer, injectarea de citrat de potasiu.

În experiment au fost utilizate următoarele substanţe cu presupuse acţiuni cardioplegice: acetilcolină, citrat de potasiu, clorură de potasiu, citrat de litiu, citrat de sodiu, sulfat

de magneziu, procainã hidroclorică, benadril, precum şi un amestec de citrat de potasiu cu sulfat de magneziu adus la un pH de 7,4 cu bicarbonat de sodiu la care s-au adăugat cantităţi mici de prostigminã.

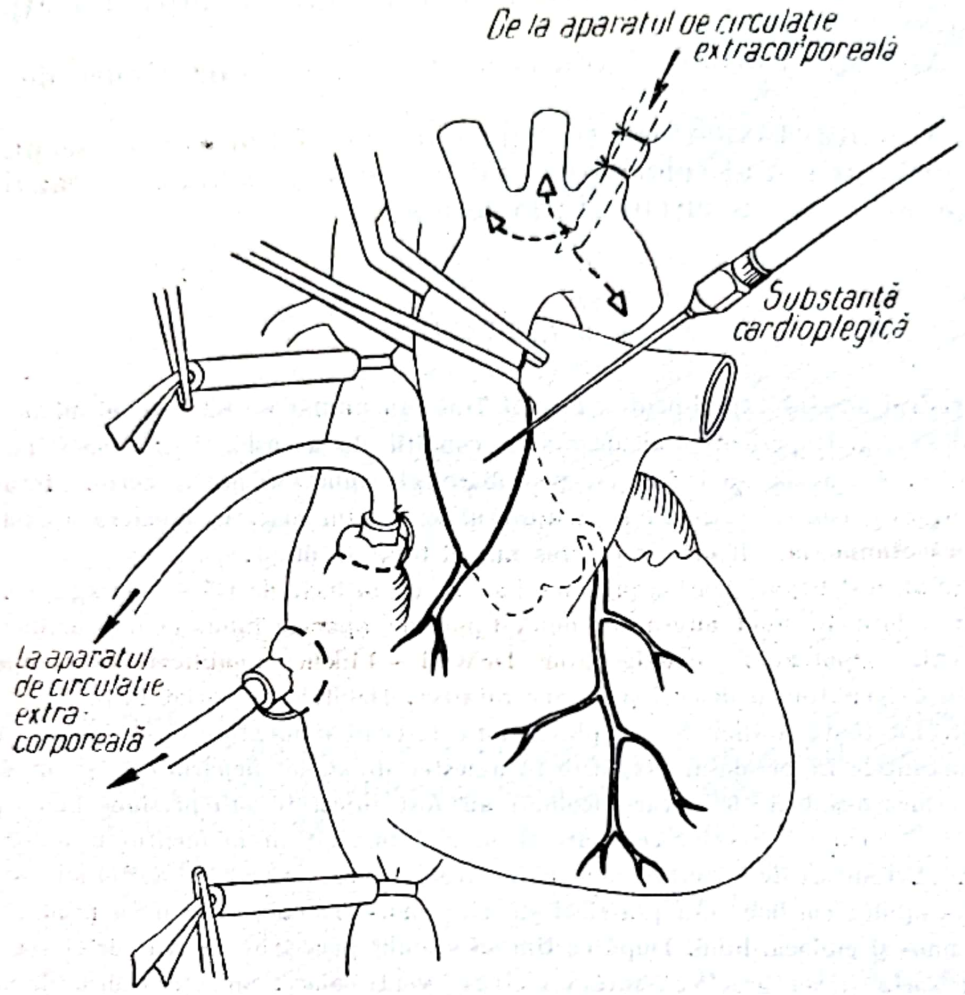


Fig. 1. — Tehnica de inducere a stopului cardiac electiv medicamentos. Injectarea în arborele vascular coronarian a unui amestec cardioplegic.

Pentru verificarea comparativă a datelor înregistrate s-au folosit 5 cîini martori cărora li s-a practicat clamparea aortei fără a se injecta vreo substanţă medicamentoasă şi s-a notat comportarea cordului în acest tip (stop cardiac anoxic).

REZULTATE

1. La cei 5 cîini utilizaţi ca martori (tabelul nr. 1) s-a practicat clamparea aortei pe o durată variabilă de timp, între 5 şi 40 de minute.

Stopul cardiac care s-a produs la două din aceste animale s-a instalat tardiv şi a fost de scurtă durată.

De remarcat a fost faptul că în afara cîinelui C. 249, al cărui cord către sfîrşitul experienţei a devenit cianotic, la ceilalţi cîini miocardul a păstrat o culoare normală.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 1

Cîini martori (s-a făcut clamparea aortei fără a se injecta vreo substanţă chimică)

Nr. crt.	Durata clampării aortei (în minute)	Comportarea cordului în timpul clampării aortei	Comportarea animalului după experiment	Observaţii
C.246	5	Contracţii normale	Ritm sinusal normal (R.S.N.) Supravieţuire	—
C.247	10	Contracţii normale	R.S.N. Supravieţuire	—
C.248	20	Ritm bradicardic după 6 minute. Stop cardiac după 14 minute	Fibrilaţie ventriculară la declampare. Supravieţuire	Defibrilare după un singur electroşoc
C.249	30	Fibrilaţie ventriculară după 11 minute	Exitus	Imposibil de defibrilat
C.250	40	Stop cardiac după $8^1/_2$ minute. Fibrilaţie ventriculară după declampare	R.S.N. Supravieţuire	Defibrilare după un singur electroşoc.

2. La un număr de 8 cîini (tabelul nr. 2) s-a injectat o soluţie de acetilcolină (15 mg/kg corp, în 19 ml soluţie cloruro-sodică izotonică) şi s-a menţinut aorta clampată timp de 5—30 minute. În toate cazurile, stopul cardiac s-a produs înainte de sfîrşitul injectării (în momentul cînd aproximativ 2/3 din cantitatea de substanţă a fost introdusă în aortă); totuşi s-a continuat injectarea pînă la administrarea întregii doze calculate. Reluarea activităţii cardiace s-a produs în momentul imediat următor declampării aortei, cînd aceasta a durat mai puţin de 15 minute. Cînd clamparea aortei a durat mai mult de 15 minute, cordul şi-a reluat activitatea contractilă înainte de declampare, realizîndu-se un stop cardiac în medie de 15 minute. De remarcat a fost faptul că durata în timp între momentul reluării contracţiilor cardiace şi momentul restabilirii unui ritm normal a fost foarte mică.

De la primele contracţii, cordul s-a comportat normal. Într-un singur caz (C.255) a apărut fibrilaţia ventriculară. Un animal (C.257) a sucombat datorită unei erori tehnice. În general miocardul tuturor cîinilor şi-a menţinut activitatea electrică pe tot timpul duratei stopului, care — cu toate că s-a instalat şi a dispărut rapid — nu a fost niciodată suficient de profund, miocardul contractîndu-se tot timpul la cel mai mic stimul mecanic.

3. Pe un număr de 11 cîini (tabelul nr. 3) s-a experimentat efectul citratului de potasiu (1,5 mEq în 18 ml sînge heparinizat şi oxigenat). Stopul cardiac s-a produs în general imediat după injectarea substanţei. Aorta a fost clampată timp de 5—35 minute, iar stopul cardiac a durat între 6 şi $35^1/_2$ minute, menţinîndu-se pe tot timpul duratei clampării

Tabelul nr. 2

Cîini la care s-a folosit acetilcolină

Nr.	Substanța folosită	Durata clampării aortei (în minute)	Instalarea stopului cardiac	Durata stopului (în minute)	Timpul scurs de la reluarea activității cardiace pînă la restabilirea contracțiilor normale (în minute)	Comportarea animalului după experiment	Observații
1	2	3	4	5	6	7	8
C. 251	Acetilcolină 15 mg/kg corp în 19 ml. soluție cloruro-sodică izotonică	5	Imediat *)	5	Imediat	Ritm sinusal normal (R.S.N.) Supraviețuire	Cordul răspunde foarte ușor chiar la stimuli reduși
C. 252	Idem	10	Imediat	10	Imediat	R.S.N.	Idem
C. 254	Idem	15	Imediat	13	Înainte de declamparea aortei	R.S.N. Supraviețuire	Idem
C. 255	Idem	20	Imediat	15—3 **)	8	Fibrilație ventriculară după declamparea aortei R.S.N. după 4 minute de fibrilație ventriculară (spontan). Supraviețuire	Cordul s-a contractat la fiecare excitație
C. 256	Idem	20	Imediat	20	Imediat	R.S.N. Supraviețuire	Idem
C. 257	Idem	25	Imediat	20	$3^1/_2$	Exitus la 40 de minute după întreruperea perfuziei	Idem plus eroarea tehnică în perfuzie
C. 258	Idem	25	Imediat	19	2	R.S.N. Supraviețuire	Miocardul foarte excitabil
C. 260	Idem	30	Imediat	16	2	R.S.N. Supraviețuire	Idem

*) Instalarea stopului s-a produs în momentul injectării a $^2/_3$ din cantitatea calculată, totuși s-a continuat, introducîndu-se în aortă toată doza.
**) Animalul C. 255 după 15 minute de stop și-a reluat contracțiile cardiace pentru ca după două minute de sistolă să intre din nou în stop pentru trei minute,

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 3

Cîini la care s-a folosit citrat de potasiu în normotermie

Nr.	Substanța folosită	Durata clampării aortei (în minute)	Instalarea stopului cardiac	Durata stopului (în minute)	Timpul scurs de la reluarea activității cardiace pînă la restabilirea contracțiilor normale (în minute)	Comportarea animalului după experiment	Observații
1	2	3	4	5	6	7	8
C.261	Citrat de potasiu 1,5 mEq în 18 ml sînge heparinizat și oxigenat	5	Imediat	6	1	Ritm sinusal normal (R.S.N.) Supraviețuire	Cordul nu a răspuns nici la stimuli puternici
C.262	Idem	10	Idem	12 1/2	0	Idem	Idem
C.263	Idem	15	Idem	17	3	Idem	Idem
C.264	Idem	18	Idem	18 1/2	1 1/2	Idem	Idem
C.265	Idem	20	Idem	24	5	Idem	Idem
C.266	Idem	25	După 30 secunde	14 *)	13	Fibrilație ventriculară imediat după declamparea aortei. Supraviețuire	Fibrilația ventriculară a fost transformată în R.S.N. după electroșocuri
C.267	Idem	25	Imediat	25	2 1/2	R.S.N. Supraviețuire	Corpul a fost perfect refractar la stimuli
C.268	Idem	28	După 15 secunde	28 1/2	2	Idem	Idem
C.269	Idem	30	Imediat	31	8	Disociație atrio-ventriculară **). Exitus după 28 ore de la perfuzie	Nu s-a depus nici un efort pentru a transforma disociația în R.S.N.
C.270	Idem	32	Idem	34	7	Fibrilație ventriculară. Supraviețuire	Fibrilația ventriculară a fost transformată în R.S.N. cu un singur electroșoc
C.271	Idem	35	Idem	35 1/2	3 1/2	R.S.N. Exitus după 14 ore	Moartea s-a produs prin hemoragie

*) Animalul C. 266 a prezentat o circulație colaterală enormă fiind pregătit anterior pentru alt experiment (ligatura arterei pulmonare stîngi). Cantitatea mare de sînge care a intrat în cordul stîng a fost probabil împinsă în circulația coronariană și a spălat cardioplegicul injectat.

**) Este probabil că disociația atrio-ventriculară s-a produs în urma creării unui defect septal interventricular și a suturii acestuia și nu are nici o legătură cu inducerea stopului cardiac.

Scanned with OKEN Scanner

aortei şi uneori 1—$2^1/_2$ minute după aceea. Unul din cîini (C.269) a prezentat după reluarea activităţii cardiace o disociaţie atrio-ventriculară care a dus la moartea animalului. Timpul scurs de la reluarea activităţii cardiace pînă la restabilirea contracţiilor normale a fost de 1—13 minute şi în general se poate spune că a fost direct proporţional cu durata stopului cardiac. Fibrilaţia ventriculară a survenit într-un singur caz (C.270) şi a fost transformată în ritm sinusal normal cu un singur electroşoc. În afara animalului C.269, care a sucombat datorită disociaţiei atrio-ventriculare, un alt cîine (C.271) a murit la 14 ore după operaţie prin sîngerare. În privinţa comportării miocardului în timpul stopului trebuie menţionate două fapte esenţiale : activitatea electrică a fost inexistentă pe toată durata stopului cardiac, iar cordul a fost flasc şi inexcitabil. De asemenea culoarea miocardului, chiar după 35 minute de ischemie, nu s-a modificat. După declamparea aortei, sîngele care s-a scurs din sinusul coronar a prezentat o culoare normală. Evoluţia postoperatorie a cîinilor care au supravieţuit a fost fără accidente sau complicaţii.

4.*a*. În scopul reducerii şi mai mult a metabolismului cardiac şi a nevoilor de oxigen, în timpul stopului electiv, şi pentru a micşora cantitatea de substanţă activă ce rămîne în contact cu miocardul, pe o serie de 10 cîini am încercat producerea stopului cardiac, combinînd acţiunea substanţei cardioplegice cu acţiunea locală a frigului. Astfel, la cîinii C.272—C.277, după injectarea soluţiei de citrat de potasiu ca în celelalte experienţe, s-a introdus sub presiune pe aceeaşi cale în vasele coronare 100—200 ml sînge heparinizat şi oxigenat la temperatura de 2°C (tabelul nr. 4). În aceste cazuri, stopul cardiac s-a instalat, ca de obicei, imediat după injectarea cardioplegicului şi a durat $10^1/_2$—31 minute. Temperatura miocardului a scăzut la 18—26°C ; iar timpul necesar restabilirii ritmului cardiac normal a fost de $2^1/_2$—9 minute. Într-un singur caz (C.273), după declamparea aortei, a survenit fibrilaţia ventriculară, dar a fost uşor transformată în ritm sinusal normal, cu un singur electroşoc. Miocardul tuturor animalelor a fost perfect flasc, inexcitabil, lipsit de activitate electrică şi a avut culoare normală. Evoluţia postoperatorie a acestor animale a fost fără accidente sau complicaţii.

Injectarea a 100—200 ml sînge la temperatura de 2°C realizează hipotermia miocardului şi îndepărtează o mare parte din soluţia introdusă în patul vascular coronarian, diluînd foarte mult concentraţia citratului de potasiu rămas în cord. Durata stopului cardiac nu este cu nimic afectată de acţiunea locală a frigului.

b. Cîinilor C.278 şi C.279 (tabelul nr. 4) li s-a injectat, în aorta ascendentă clampată, întîi o cantitate de 155 respectiv 185 ml sînge heparinizat, oxigenat, la temperatura de 2°C, şi apoi imediat s-a practicat introducerea sub presiune a amestecului cardioplegic (citrat de potasiu). În primul caz, între cele două injectări s-a produs fibrilaţia ventriculară, care a revenit apoi în momentul declampării aortei. Cordul a fost defibrilat cu electroşocuri. În cel de-al doilea caz fibrilaţia ventriculară care a apărut cu 2 minute înainte de declamparea aortei nu a mai putut fi transformată în ritm sinusal normal, cu toate încercările făcute. În cazul injectării cardioplegicului după introducerea sîngelui refrigerat, stopul cardiac se

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 4

Câini la care s-a folosit citrat de potasiu în hipotermie locală

Nr.	Substanța folosită	Inducerea hipotermiei locale prin injectarea a 100—200 ml sînge heparinizat, oxigenat la temp. de + 2°C	Temperatura miocardului	Durata clampării aortei (în minute)	Instalarea stopului cardiac	Durata stopului (în minute)	Timpul scurs de la reluarea activității cardiace pînă la restabilirea contracțiilor normale (în minute)	Comportarea animalului după experiment	Observații
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C.272	Citrat de potasiu 1,5 mEq în 18 ml sînge heparinizat și oxigenat	Imediat după injectarea cardioplegicului	23°	10	Imediat	10 1/2	3	Ritm sinusal normal (R.S.N.). Supraviețuire	—
C.273	Idem	Idem	18°	15	Imediat	16	2 1/2	Fibrilație ventriculară. Supraviețuire	Defibrilare cu un singur electroșoc
C.274	Idem	Idem	26°	20	După 15 secunde	18 1/2	4 1/2	R.S.N. Supraviețuire	—
C.275	Idem	Idem	22°	25	Imediat	26	4	Idem	—
C.276	Idem	Idem	18°	30	Imediat	30	6	Idem	—
C.277	Citrat de potasiu 2,5 mEq în 18 ml sînge heparinizat și oxigenat	Idem	29°	30	Imediat	31	9	Idem	—

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 4 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C.278	Citrat de potasiu 1,5 mEq în 18 ml sînge heparinizat şi oxigenat	Imediat înainte de injectarea cardioplegicului	28°	15	După 45 secunde de fibrilaţie ventriculară	16	11	Fibrilaţie ventriculară între cele două injectări şi apoi la declamparea aortei. Supravieţuire	Defibrilare după două electroşocuri
C.279	Idem	Idem	24°	30	După 1 minut	27	—	Fibrilaţie ventriculară după minutul 27 de stop. Exitus	S-au folosit fără succes : 4 electroşocuri, reinjectarea de citrat de potasiu masaj, ATP în sol. Ringer
C.280	Citrat de potasiu 2,5 mEq în 120ml sînge heparinizat oxigenat la temperatura de + 2°C	—	26°	10	Bradicardie	—	$5\,^1/_2$	În timpul clampării aortei s-a produs bradicardie. După declampare s-a instalat fibrilaţie ventriculară. Supravieţuire	Defibrilare după 3 electroşocuri şi masaj cardiac
C.281	Idem	—	20°	15	După 6 minute de bradicardie s-a produs fibrilaţie ventriculară	—	—	În timpul clampării aortei s-a produs bradicardie care s-a transformat în fibrilaţie ventriculară	Cu toate metodele folosite nu s-a putut resuscita cordul

Scanned with OKEN Scanner

produce prin cantitatea mare de citrat de potasiu, dar miocardul este deja în fibrilație, datorită hipotermiei induse rapid și direct.

c. Animalelor C.280 și C.281 (tabelul nr. 4) li s-a injectat în coronare o soluție de citrat de potasiu 2,5 mEq în 120 ml sînge heparinizat, oxigenat și răcit la temperatura de 2°C. Temperatura miocardului a scăzut rapid la 26°, respectiv 20°C, dar stopul cardiac nu s-a produs. După o perioadă de bradicardie s-a instalat fibrilația ventriculară, care în unul din cazuri nu a putut fi redusă și animalul a sucombat. Diluția mare a substanței active, prin cantitatea mare de lichid injectat într-un pat vascular relativ redus, ca și hipotermia indusă rapid, au produs acest efect.

5. Pe un număr de 6 cîini (tabelul nr. 5) s-a folosit o soluție de clorură de potasiu (6—12 mEq în 19 ml sînge heparinizat, oxigenat). Clamparea aortei a fost menținută timp de 4—10 minute, iar durata stopului care s-a instalat întotdeauna tardiv a fost de 3—7 minute. La trei din animalele utilizate a survenit fibrilația ventriculară din care două au sucombat, fiind imposibil de restabilit un ritm sinusal normal. În cazul C. 288, declamparea aortei s-a practicat mai devreme deoarece în primele 4 minute substanța nu a părut să producă vreun efect. Stopul s-a instalat totuși după declamparea aortei și a durat 6 minute. În general timpul necesar pentru restabilirea activității cardiace normale a fost lung comparativ cu durata clampării aortei și cu durata stopului.

6. O soluție conținînd citrat de litiu (2 mEq în 18 ml sînge) a fost experimentată în același mod pe un număr de trei animale (tabelul nr. 6). Efectul obținut a fost asemănător aceluia produs de citratul de potasiu în afara faptului că după o durată în general scurtă de stop s-a instalat mai des fibrilația ventriculară.

7. Citratul de sodiu (1,5 mEq în 18 ml sînge heparinizat, oxigenat) a fost de asemenea încercat (tabelul nr. 7) și s-au înregistrat rezultate asemănătoare cu cele produse de citratul de potasiu în sensul obținerii unui stop cardiac complet cu dispariția activității electrice a miocardului și un status perfect refractar la orice stimul. Fibrilația ventriculară a apărut însă în toate cazurile imediat după declamparea aortei.

8. Sulfatul de magneziu (5—10 mEq în 18 ml sînge heparinizat, oxigenat) (tabelul nr. 8) s-a injectat după aceeași tehnică la patru animale de experiență la care nu s-a produs un stop satisfăcător (doi cîini, după un stop scurt, au intrat în fibrilație ventriculară care nu a putut fi redusă la un ritm sinusal normal, unul din animale a prezentat fibrilație ventriculară imediat după injectarea substanței, iar un altul după cîteva minute de asistolă a făcut un bloc atrio-ventricular care s-a transformat ulterior, spontan, în ritm sinusal normal).

9. În tabelul nr. 9 sînt înscrise datele obținute prin utilizarea procainei (în diferite concentrații : 0,1—0,2—0,5 mg). Numai cîinele C.312 a făcut un stop cardiac scurt ca durată și tardiv instalat după injectarea substanței, dar cu un miocard complet relaxat, inexcitabil și care și-a reluat activitatea contractilă prin fibrilație ventriculară readusă la ritm sinusal normal cu un singur electroșoc. La ceilalți doi cîini, utilizîndu-se o doză mai mică de procaină, nu s-a înregistrat decît o bradicardie accen-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 5

Câini la care s-a folosit clorură de potasiu

Nr.	Substanța folosită	Durata clampării aortei (în minute)	Instalarea stopului cardiac	Durata stopului (în minute)	Timpul scurs de la reluarea activității cardiace pînă la restabilirea contracțiilor normale (în minute)	Comportarea animalului după experiment	Observații
1	2	3	4	5	6	7	8
C.284	Clorură de potasiu 6 mEq în 19 ml sînge heparinizat, oxigenat	10	După 4 minute	7	3	Ritm sinusal normal (R.S.N.) Supraviețuire	Stopul s-a produs tardiv
C.285	Idem	5	După 5 minute	3	6	R. S. N. Supraviețuire	Stopul s-a produs după declamparea aortei
C.286	Idem	10	După 6 minute	8	5	Fibrilație ventriculară. Supraviețuire	Defibrilare cu un singur electroșoc
C.287	Clorură de potasiu 12 mEq în 18 ml sînge heparinizat, oxigenat	10	După 3 minute	8	—	Fibrilație ventriculară. Exitus	Imposibil de restabilit R.S.N. cu mijloacele folosite
C.288	Idem	4	După 4 minute	6	—	Fibrilație ventriculară. Exitus	Stopul s-a produs după declamparea aortei. Imposibil de defibrilat cu toate mijloacele folosite
C.289	Idem	5	După 2 minute	4	8 1/3	R.S.N. Supraviețuire	Stopul s-a produs tardiv. Revenirea R.S.N. s-a produs foarte lent

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 6

Cîini la care s-a folosit citrat de litiu

Nr.	Substanța folosită	Durata clampării aortei (în minute)	Instalarea stopului cardiac	Durata stopului (în minute)	Timpul scurs de la reluarea activității cardiace pînă la restabilirea contracțiilor normale (în minute)	Comportarea animalului după experiment	Observații
C.290	Citrat de litiu 2mEq în 18 ml sînge heparinizat, oxigenat	5	Imediat	5 1/2	2 1/2	Ritm sinusal normal. Supraviețuire	S-a produs același efect ca după injectarea soluției de citrat de potasiu
C.291	Idem	10	Imediat	10	6	Fibrilație ventriculară. Supraviețuire	Același efect ca după citrat de potasiu. Defibrilarea s-a produs după un singur electroșoc
C.292	Idem	15	Imediat	16	3 1/2	Fibrilație ventriculară. Supraviețuire	Același efect ca după citrat de potasiu. Fibrilația ventriculară s-a transformat în R.S.N. după 2 minute

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 7

Cîini la care s-a folosit citrat de sodiu

Nr.	Substanţa folosită	Durata clampării aortei (în minute)	Instalarea stopului cardiac	Durata stopului (în minute)	Timpul scurs de la reluarea activităţii cardiace pînă la restabilirea contracţiilor normale (în minute)	Comportarea animalului după experiment	Observaţii
C.294	Citrat de sodiu 1,5 mEq în 18 ml sînge heparinizat, oxigenat	5	Imediat	6	1 1/2	Fibrilaţie ventriculară. Supravieţuire	Defibrilarea cu ATP în sol. Ringer şi electroşocuri. S-a marcat acelaşi efect ca după injectarea de citrat de potasiu în ce priveşte asistola şi inexcitabilitatea miocardului în timpul ocluderii aortei
C.295	Idem	10	Imediat	10	8	Idem	Idem
C.296	Idem	20	Imediat	8 1/2	—	Fibrilaţie ventriculară. Exitus	Imposibil de defibrilat

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 8

Cîini la care s-a folosit sulfat de magneziu

Nr.	Substanța folosită	Durata clampării aortei (în minute)	Instalarea stopului cardiac	Durata stopului (în minute)	Timpul scurs de la reluarea activității cardiace pînă la restabilirea contracțiilor normale (în minute)	Comportarea animalului după experiment	Observații
C.305	Sulfat de magneziu 5 mEq în 18 ml, sînge heparinizat și oxigenat	10	Imediat	2 1/2	—	După 2 1/2 minute de stop s-a produs fibrilația ventriculară. Exitus	Fibrilația nu a putut fi transformată în ritm sinusal normal (R.S.N.)
C.306	Idem	8	Imediat	7 1/2	18	Bloc atrio-ventricular. Supraviețuire	Blocul s-a transformat în R.S.N. după 10 1/2 minute
C.307	Sulfat de magneziu 10 mEq în 18 ml sînge heparinizat și oxigenat	2	Nu s-a produs	—	—	Imediat după injectarea substanței s-a produs fibrilația ventriculară. Supraviețuire	Aorta a fost declampată la 2 min de la inj. sol. de $MgSO_4$ pentru defibrilare care s-a realizat cu două electroșocuri și sol. Ringer cu ATP
C.308	Idem	5	Imediat	4	—	Fibrilație ventriculară. Exitus	Cordul nu și-a reluat ritmul normal cu toate încercările de resuscitare folosite

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 9

Cîini la care s-a folosit procaină hidroclorică

Nr.	Substanța folosită	Durata clampării aortei (în minute)	Instalarea stopului cardiac	Durata stopului (în minute)	Timpul scurs de la reluarea activității cardiace pînă la restabilirea contracțiilor normale (în minute)	Comportarea animalului după experiment	Observații
C. 310	Procaină hidroclorică 0,1 mg în 19 ml sînge heparinizat, oxigenat	10	Nu s-a produs	—	—	La două minute de la injectarea substanței s-a produs bradicardie. Supraviețuire	După declamparea aortei, cordul a revenit la contracții normale
C. 311	Procaină hidroclorică 0,2 mg în 18 ml sînge heparinizat, oxigenat	10	Nu s-a produs	—	—	Idem	Idem
C. 312	Procaină hidroclorică 0,5 mg 15 ml sînge heparinizat, oxigenat	10	După 4 minute	6	$3\,^1/_2$	Fibrilație ventriculară. Supraviețuire	Cordul a fost perfect relaxat și inexcitabil în timpul stopului. Defibrilare cu un singur electroșoc

Scanned with OKEN Scanner

tuată, care s-a menținut atît timp cît aorta a fost clampată. Evoluția ulterioară a animalelor a fost fără complicații.

10. Benadrilul injectat în doza de 200, 300, 400 mg în 18 ml sînge heparinizat, oxigenat, în arborele vascular coronarian a produs un efect deosebit de interesant (tabelul nr. 10). La o clampare a aortei de 10—15 minute, stopul cardiac s-a instalat aproape imediat și a durat 12—14 minute. În nici una din cele trei experiențe nu s-a produs fibrilație ventriculară, ci cordul și-a reluat activitatea electrică și contractilă normală. Timpul scurs de la apariția primelor contracții cardiace pînă la restabilirea unui ritm normal a fost imens (34—55 minute), obligîndu-ne să menținem perfuzia artificială tot acest interval de timp.

11. Datele înscrise în tabelul nr. 11 reprezintă rezultatele înregistrate după utilizarea amestecului K.M.P. (0,54 g% citrat de potasiu, 2,47 g % sulfat de magneziu la un pH de 7,4 și 0,5—1 mg prostigmină) în doze de 10—45 ml. Clamparea aortei timp de 5—30 minute a condus, sub acțiunea amestecului injectat, la un stop cardiac de 6—32 $^1/_2$ minute ce s-a instalat imediat după introducerea substanței în aortă și care a fost caracterizat de o suspendare completă a activității miocardice și de inexcitabilitate perfectă. În nici unul din cazuri nu a apărut fibrilația ventriculară. Două animale au sucombat din motive nelegate de inducerea stopului (hemoragie și defecțiune în menținerea perfuziei). În toate cazurile însă cordul a fost bradicardic după declamparea aortei și s-a menținut la un ritm redus (48—62 contracții timp de 2$^1/_2$—18 minute).

DISCUȚII

Din numărul de experiențe efectuate, încă de la început putem spune că clorura de potasiu, citratul de sodiu, sulfatul de magneziu, procaina și benadrilul nu prezintă, după părerea noastră, nici un interes în inducerea stopului cardiac ca adjuvant în chirurgia inimii deschise.

În ceea ce privește însă acetilcolina, citratul de potasiu sau de litiu și amestecul citrat de potasiu, sulfatul de magneziu, prostigmină, fiecare din aceste substanțe prezintă avantaje și considerăm că pot reprezenta un adjuvant prețios în chirurgia inimii. Astfel acetilcolina produce un stop cardiac incomplet și de durată variabilă între 5 și 20 de minute aproximativ (în funcție de durata clampării aortei), însă revenirea rapidă a cordului după stop la un ritm sinusal normal și absența aproape completă a accidentelor fac din această substanță cardioplegicul de elecție în cazurile limită, cînd bolnavii în vîrstă (adulți sau bătrîni) trebuie să suporte cu un minimum de traumatism operații chirurgicale laborioase pe cord. Experiența clinică a demonstrat că un miocard hipertrofiat, obosit, ajuns la limita posibilităților lui contractile, la un adult cu o leziune valvulară înaintată, suportă mult mai ușor stopul cardiac indus cu acetilcolină decît cu oricare alt drog. Revenirea cordului la un ritm sinusal normal are loc mult mai repede.

Din datele cunoscute pînă în prezent asupra modului de acțiune al acetilcolinei se știe că această substanță persistă foarte puțin timp în stare

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 10

Cîini la care s-a folosit benadrii

Nr.	Substanța folosită	Durata clampării aortei (în minute)	Instalarea stopului cardiac	Durata stopului (în minute)	Timpul scurs de la reluarea activității cardiace pînă la restabilirea contracțiilor normale (în minute)	Comportarea animalului după experiment	Observații
C. 313	Benadril 200 mg în 18 ml sînge heparinizat, oxigenat	10	După 30 secunde	12	34	Ritm sinusal normal (R.S.N.). Supraviețuire	Cordul a intrat în R.S.N. după un timp foarte îndelungat
C. 314	Benadril 300 mg în 15 ml sînge heparinizat, oxigenat	15	Imediat	12 1/2	55	R.S.N. Supraviețuire	Idem
C. 315	Benadril 400 mg în 16 ml sînge heparinizat, oxigenat	15	Imediat	15	—	R.S.N. Exitus la 1 1/2 ore	Exitus prin hemoragie (defect de tehnică)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 11

Cîini la care s-a folosit amestecul K.M.P.

Nr.	Substanța folosită	Durata clampării aortei (în minute)	Instalarea stopului cardiac	Durata stopului (în minute)	Timpul scurs de la reluarea activității cardiace pînă la restabilirea contracțiilor normale (în minute)	Comportarea animalului după experiment	Observații
1	2	3	4	5	6	7	8
C. 325	K.M.P.*) 10 ml	5	Imediat	6	3 1/2	Ritm sinusal normal (R.S.N.) Supraviețuire	Revenirea la ritmul normal s-a produs mai lent după o perioadă de bradicardie
C. 326	K.M.P.15 ml	10	Imediat	10 1/2	2 1/2	R.S.N. Supraviețuire	Idem
C. 327	K.M.P.20 ml	15	Imediat	15	9	R.S.N. Exitus după 8 ore	Exitus prin hemoragie care nu a putut fi controlată
C. 328	K.M.P. 25 ml	20	Imediat	21	9 1/2	R.S.N. Supraviețuire	Cordul și-a reluat imediat contracțiile după declamparea aortei, dar s-a menținut bradicardic timp de 9 1/2 minute
C. 329	K.M.P. 35 ml	20	Imediat	18	5	R.S.N. Exitus la 5 ore	Exitus prin hipotensiune datorită șocului de tip anafilactoid produs de perfuzie
C. 331	K.M.P. 45 ml	30	Imediat	32 1/2	18	R.S.N. Supraviețuire	Revenirea la un ritm normal s-a produs foarte lent

*) K.M.P. — 0,54 g% citrat de potasiu (K_3 (C_6 H_5 O_7) H_2O), 2,47 g% sulfat de magneziu ($MgSO_4$ $7H_2O$) la un pH de 7,4 (bicarbonat de sodiu). S-au adăugat cantități mici de prostigmină.

Scanned with OKEN Scanner

activă în ţesuturi. Acetilcolina se pare că lucrează prin blocarea impulselor nervoase la nivelul joncţiunii neuro-musculare, prevenind astfel efectuarea modificărilor intracelulare care conduc la realizarea contracţiei. În situaţia inducerii stopului cardiac cu acetilcolină, injectarea acestei substanţe în cantitate mare în arborele vascular coronarian produce depolarizarea plăcuţei neuro-musculare, iar colinesteraza, fiind cantitativ insuficientă pentru a hidroliza dintr-o dată toată acetilcolina injectată, transmiterea influxului nervos este blocată pe o perioadă lungă de timp.

În cursul stopului cardiac indus cu acetilcolină, miocardul oprit în diastolă răspunde totuşi prin contracţii chiar la stimuli reduşi, iar activitatea electrică nu este complet abolită, fapte ce sînt în deplină concordanţă cu explicaţia farmacodinamică a producerii stopului cardiac cu ajutorul acetilcolinei.

Ne permitem a afirma că în general cu toate inconvenientele pe care le prezintă acetilcolina ca drog cardioplegic, această substanţă oferă totuşi o serie de avantaje la pacienţii în vîrstă, care suportă mai uşor actul operator, atunci cînd stopul cardiac indus este superficial.

Utilizarea citratului de potasiu în condiţii de normotermie, pentru realizarea stopului cardiac s-a arătat a fi metoda care oferă cele mai multe avantaje din punct de vedere chirurgical.

În cursul stopului cardiac cu citrat de potasiu, metabolismul miocardului nu este complet abolit, ci numai redus într-o măsură considerabilă (unii autori citează cifra de 50% din metabolismul normal al cordului în condiţii bazale), fapt deosebit de important pentru situaţia de anoxie temporară în care se află cordul în timpul întreruperii complete a circulaţiei coronariene.

Modul de acţiune al potasiului la nivelul miocardului face încă parte din controversele fiziologilor şi biochimiştilor, care au prezentat pe rînd o serie de teorii interesante, dar care se situează încă la limita ipotezei şi a deducţiilor teoretice.

Se pare totuşi că acţiunea potasiului la nivelul fibrei miocardice are următoarea explicaţie: creşterea cantităţii de potasiu în interiorul fibrei musculare fiind o relaţie liniară a concentraţiei externe, raportul intra/extracelular va scădea repede cu adăugarea de potasiu în mediul extracelular. Potenţialul membranei nemaifiind astfel apt de a produce potenţialul activ necesar fenomenului de contracţie musculară provoacă stopul cardiac. Mecanismul contracţiei în interiorul fibrilei musculare este explicat de tendinţa miozinei — proteină de o structură spaţială fin alungită — de a se scurta, plicaturîndu-se asupra ei însăşi. La un pH intracelular normal, această proteină posedă o încărcătură electrică negativă menţinută prin disocierea grupurilor carboxil în exces faţă de sarcina pozitivă. Aceste grupuri electronegative, respingîndu-se între ele, menţin proteina într-o poziţie de extensie şi în acelaşi timp leagă electrostatic ioni de potasiu. Pentru realizarea contracţiei musculare este obligatorie unirea moleculei de miozină cu molecula — globulară ca structură spaţială — a proteinei ce poartă numele de actină, care posedă aceeaşi încărcătură electrică şi care este înconjurată de aceeaşi atmosferă de ioni de potasiu, ca şi miozina. Considerînd ansamblul acestor molecule înconjurate de atmosfera electro-

Scanned with OKEN Scanner

pozitivă, creată de ionii de potasiu, în această situaţie, moleculele sînt separate între ele prin forţa de respingere a încărcăturilor electrice de acelaşi semn. Cînd unda de depolarizare ajunge la nivelul membranei, potasiul este îndreptat spre exterior, iar cînd forţele de atracţie depăşesc forţele de respingere (un amper pe secundă), cele două molecule — miozina şi actina — se unesc, se descarcă şi se plicaturează, scurtîndu-se. În această concepţie, forţa de contracţie este în directă relaţie cu cantitatea ionilor de potasiu, potenţialul membranei în stare de repaus depinzînd de diferenţa în concentraţia intra- şi extracelulară a potasiului. Această relaţie a fost exprimată în formula $E = 0{,}059 \log. \frac{(K+)i}{(K+)e}$, care reprezintă în mod teoretic potenţialul membranei E în funcţie de logaritmul fracţiei potasiului intra- şi extracelular. Această proporţie este în mod normal în jurul a 30/1, cifră ce dă un potenţial teoretic de aproximativ 90 milivolţi. Aşazisa undă de depolarizare ce apare în momentul transmiterii influxului nervos este de fapt inversarea potenţialului de membrană-interiorul celulei devine electropozitiv faţă de exteriorul celulei. Valoarea potenţialului de membrană inversat (potenţialul activ) este proporţională cu diferenţa preexistentă, între concentraţia ionilor de sodiu intra- şi extracelulară. Pe scurt, potenţialul de repaus (sarcină electrică negativă în interiorul celulei) este determinat în primul rînd de diferenţa de concentraţie a ionilor de K în cele două zone intra- şi extracelulară. Odată cu apariţia influxului nervos, permeabilitatea selectivă a membranei este modificată, ionul sodiu trece în interiorul celulei şi astfel ia naştere potenţialul activ. În acelaşi timp, potasiul iese în afara celulei şi contracţia musculară are loc, ca urmare a mecanismului de combinare a actinei cu miozina. Reversul fenomenului, repolarizarea membranei, are loc în sens invers, conducînd la restabilirea potenţialului de membrană (de repaus). În cazul inducerii stopului cardiac cu ajutorul citratului de potasiu, creşterea cantităţii de potasiu în lichidul extracelular conduce la o creştere a concentraţiei acestui element şi în interiorul celulei însă într-o proporţie adiţională. Spre exemplu, dacă mediul extracelular nu conţine deloc potasiu, iar în mediul intracelular există aproximativ 90 mEq/l şi dacă în lichidul extracelular se introduce o cantitate de 100 mEq/l de potasiu, concentraţia intracelulară va fi de 190 mEq/l.

Această concepţie pare să satisfacă modul de instalare a stopului cardiac indus cu citrat de potasiu şi de asemenea felul în care miocardul îşi reia activitatea după stop.

În ceea ce priveşte reinstalarea activităţii cardiace normale după stop, sîntem împotriva utilizării clorurii de calciu pentru resuscitarea rapidă a cordului.

Acţiunea excitantă a calciului asupra unui miocard încă insuficient oxigenat facilitează apariţia fibrilaţiei ventriculare.

În ceea ce priveşte acţiunea generală a potasiului asupra organismului, în cazul în care substanţa introdusă în coronare ar trece la sfîrşitul procedurii în circulaţia generală, nu am înregistrat decît fenomene tranzitorii, neesenţiale. Cantitatea de soluţie de citrat de potasiu necesară producerii stopului cardiac, care după declamparea aortei a fost lăsată să

Scanned with OKEN Scanner

intre în circulaţia generală nu a produs o creştere a cifrei potasiului din ser, ceea ce denotă că această doză este incapabilă să producă fenomene secundare importante.

Tehnica folosirii citratului de potasiu împreună cu inducerea hipotermiei locale oferă o limită de securitate mult mai largă. Experienţele noastre au arătat că după inducerea stopului cu ajutorul unei cantităţi obişnuite de citrat de potasiu, prin injectarea în arterele coronare a 100—200 ml sînge heparinizat, oxigenat şi la temperatură de 2°C, stopul cardiac indus se menţine atîta timp cît aorta este clampată, cu toate că o mare parte din sîngele ce conţine citrat de potasiu, iniţial injectat, este îndepărtat din vasele coronare. Avînd în vedere datele menţionate mai sus şi faptul că fibrilaţia ventriculară nu se produce, cordul fiind deja în stop în momentul inducerii hipotermiei rapide, metoda pare să reprezinte un mare interes.

Folosirea citratului de litiu, în încercările noastre a arătat acelaşi efect ca şi citratul de potasiu, însă cu o incidenţă mai mare a fibrilaţiei ventriculare.

În ceea ce priveşte utilizarea amestecului K.M.P. (potasiu-magneziu-prostigmină) considerăm că diminuarea cantitativă a dozelor de potasiu şi magneziu şi acţiunea lor combinată ar putea oferi servicii clinice deosebit de valoroase. Adăugarea unei cantităţi mici de prostigmină realizează prin bradicardia ce se instalează după reluarea activităţii cardiace un suport pentru miocardul care trebuie să preia întreaga sarcină a circulaţiei de la maşina inimă-plămîn artificial. Corectarea pH-ului soluţiei înlătură eventualele perturbaţii în metabolismul miocardului.

În privinţa activităţii electrice a miocardului în timpul stopului şi imediat după reluarea activităţii cardiace, am observat o serie de fenomene tranzitorii mai mult sau mai puţin importante. Înainte de inducerea stopului cardiac, dar în timpul perfuziei artificiale, voltajul complexului *QRS* este redus. Imediat după injectarea cardioplegicului (citrat de potasiu), timpul conducerii intraventriculare este prelungit (0,12—0,14 secunde). La un minut după injectarea citratului de potasiu s-a produs o prelungire marcantă a intervalului *P — R* şi lărgirea complexului *QRS* din ce în ce mai mult pînă la dispariţia lui completă şi instalarea fenomenului de stop ventricular electric, într-un timp variabil între 35 şi 110 secunde. Această situaţie persistă pînă la declamparea aortei. Uneori la reluarea contracţiilor cardiace s-au notat modificări de conducere, de scurtă durată (bloc atrio-ventricular, intraventricular sau de ramură, de durată variabilă între 55 secunde şi $3^1/_2$ minute).

Folosirea stopului cardiac electiv, în concepţia unor autori ar împiedica decelarea intraoperatorie a disociaţiei atrio-ventriculare traumatice.

Totuşi, s-a remarcat că, în ciuda acestor prezumţii, blocul atrio-ventricular survine mai rar atunci cînd se utilizează stopul cardiac electiv şi cînd debitul maşinei inimă-plămîn artificial este mare (egal sau aproape egal cu debitul cardiac normal). Aceste constatări au condus la interpretarea blocului atrio-ventricular postoperator ca un fenomen legat de ischemia miocardică în general şi nu a traumatismului direct produs de traversarea cu acul a fascicolului de conducere.

Scanned with OKEN Scanner

Durata stopului cardiac electiv nu cunoaşte pînă în prezent o limită stabilită cu precizie, majoritatea autorilor care au folosit această metodă, pentru un timp variabil între 15 şi 70 minute, nu au putut remarca deosebiri mari în comportarea miocardului, după un stop de 15 sau de 50 de minute. În mod experimental, cordul canin a fost resuscitat chiar după trei ore de stop, fără să se poată observa modificări morfologice sau funcţionale importante. Totuşi stopul cardiac electiv de 30—40 minute este suficient în majoritatea cazurilor şi prezintă destulă siguranţă pentru bolnav.

CONCLUZII

Din experienţele efectuate de noi se desprind următoarele :

1. În ceea ce priveşte alegerea drogului cardioplegic se poate spune că citratul de potasiu în normotermie şi hipotermie locală, acetilcolina şi amestecul citrat de potasiu — sulfat de magneziu — prostigmină, folosite cu o indicaţie precisă de la caz la caz, oferă serviciile cele mai multe cu maximum de securitate şi minimum de accidente în cazul perfuzării organismului la temperaturi normale.

2. Stopul cardiac electiv îşi păstrează toate calităţile şi reprezintă o metodă lipsită de pericole numai atunci cînd circulaţia generală — înainte şi după inducerea lui — este suportată de o perfuzie artificială eficientă la debite mari.

3. De la efectuarea acestor lucrări şi pînă în prezent, am utilizat în clinică după un mare număr de investigaţii experimentale stopul cardiac hipotermic prin răcirea întregului organism (6—8°C) cu ajutorul circulaţiei extracorporeale şi instalarea unui stop circulator complet de lungă durată (45—60 minute).

Lipsa aproape completă a tulburărilor prin oprirea activităţii cardiace şi a întregii circulaţii la temperaturi joase, aşa cum ne-au demonstrat-o studiile complexe efectuate, demonstrează superioritatea incontestabilă a metodei.

Stopul cardiac hipotermic reprezintă pentru noi, actualmente, idealul din punct de vedere biologic pentru că asociază utilitatea clinică cu condiţia integrării fiziologice a miocardului care în sfîrşit îşi realizează visul utopic de a fi supraplătit şi subexploatat (perfuzie la debit mare de sînge oxigenat — debit coronar crescut — şi bradicardie sau stop cardiac complet cu scăderea concomitentă a nevoilor metabolice prin acţiunea frigului).

BIBLIOGRAFIE

1 ALLEN P. a. LILLEHEI C. W., Minnesota med., 1957, t. 40, p. 672.
2. BALON L. R., Vestn. Hirurg., 1957, nr. 6, p. 95.
3. BERNSTEIN J., Die Wissenschaft. Brann., Germany, Vieweg, 1912.
4. BURAKOVSKI V. I., Eksp. Hirurg., 1958, nr. 3, p. 31.

Scanned with OKEN Scanner

5. EFFLER D. B., GROVES L. K., SONES F. M. a. KOLFF W. J., Cleveland Clinic Quarterly, 1956, t. 23, p. 105.
6. EFFLER D. B., KNIGHT H. F., GROVES L. K. a. KOLFF W. J., Surg. Gynec. Obstet., 1957, t. 105, p. 407.
7. GYORGY SZENT A., Bull. New York Acad. Med., 1952, t. 28, p. 3.
8. HOOKER D. R., Amer. J. Physiol., 1929, t. 91, p. 305.
9. IONESCU M. a. IONESCU L., J. Clev. Area Heart Soc., 1959, t. 22, p. 149.
10. IONESCU M. a. IONESCU L., Minnesota J. Surg., 1959, t. 30, p. 212.
11. IONESCU M., PĂUŞESCU E., PAPAHAGI AURELIA şi NEGREANU S., *Variaţiile mediului ionic al contracţiei cardiace în hipotermie profundă*, acest volum, p. 299.
12. IVANOV L. N., Eksp. Hirurg., 1958, nr. 4, p. 20.
13. KOLFF W. J., EFFLER D. B., GROVES L. K. a. MORĂCA P. P., J.A.M.A., 1957, t. 164, p. 1653.
14. KOLFF W. J., EFFLER D. B., GROVES L. K., PEEREBOOM G., AOYAMA S. a. SONES F. M., Cleveland Clinic Quarterly, 1956, t. 23, p. 98.
15. KOROSTOVTEVA N. V., Verstn. Hirurg., 1958, nr. 3, p. 134.
16. LAM C. R., GEOGHEGAN T. a. LEPORE A., J. Thorac. Surg., 1955, t. 30, p. 620.
17. LAM C. R., GAHAGAN T., SERGEANT C. K. a. GREEN E., Ann. Surg., 1957, t. 146, p. 439.
18. LAM C. R., GAHAGAN T., SERGEANT C. K. a. GREEN E., J. Thorac. Surg., 1957, t. 34, p. 509.
19. LEVITKAIA L. A., Eksp. Hirurg., 1958, nr. 3, p. 42.
20. LILLEHEI C. W., DEWALL R. A., GOTT L. V. a. VARCO R. L., Dis. Chest., 1956, t. XXX, p. 123.
21. MARINESCU V. şi IONESCU M., în *Probleme de actualitate în medicină*, Bucureşti, Ed. medicală, 1960, p. 243.
22. MARINESCU V., IONESCU M., IONESCU L. et PROINOV Fr., *Possibilités techniques de réalisation de la circulation extracorporelle efficiente en normothermie et hypothermie profonde*, Présenté au Congrès Bulgare de Chirurgie, Sofia, oct. 1960.
23. MELROSE D. G., DREYER B., BENTALL H. H. a. BAKER J. B. E., Lancet, 1955, t. CCLXIX, p. 21.
24. NAKAGWA T., J. Physiol., 1922, t. 56, p. 340.
25. PRAT F. H., Amer. J. Physiol., 1898, t. 1, p. 86.
26. RINGER S., J. Physiol., 1883, t. 4, p. 29.
27. RHODE E., Z. Physiol. Chem., 1910, t. 68, p. 181.
28. SENNING A., Acta Chir. Scand., supp. 171, 1952.
29. WAINBRIB E. A., Med. Prom. S.S.S.R., 1956, nr. 2, p. 14.
30. WIGGERS C. J., Amer. J. Physiol., 1930, t. 93, p. 197.
31. WIGGERS C. J., *Physiology in health and disease*, Philadelphia, Ed. Lea-Febiger, 1951.
32. WILLMAN V. L., NEVILLE E. C. a. HANLON C. R., Surg. Forum. Amer. Col. Surg., VIII, 287, 1957.

Scanned with OKEN Scanner

V ASPECTE TEHNICE ÎN CIRCULAȚIA EXTRACORPOREALĂ

Ludovic Ionescu
Marian Ionescu
Exacustodian Păușescu
Francisc Proinov

Scopul acestei lucrări este să prezinte cîteva aspecte tehnice ce s-au conturat în experiența noastră cu privire la aparatele inimă-plămîn artificial.

Discuțiile și controversele care mai există în prezent în jurul problemei — perfuzie la debite mari sau la debite reduse în normotermie — nu au decît o valoare teoretică, experiența demonstrînd clar superioritatea perfuziei cu debite egale sau aproape egale cu debitul cardiac bazal, după formula următoare:

$$Q.CEC = \frac{7{,}46 \times G \times NO_2}{H\,(A - V)} + C.B.$$

Q.CEC = debit de perfuzie;
7,46 = constantă în funcție de sistemele de unități de măsură;
G = greutatea corporală în kg;
NO_2 = nevoie de oxigen (cm^3/kg/minut);
H = hemoglobina (g %);
A = saturația arterială %;
V = saturația venoasă %;
C.B. = sînge venos coronar și bronșic.

De asemenea problema creată în jurul celei mai potrivite metode pentru inducerea hipotermiei profunde — cu ajutorul unui dublu sistem de pompare, fără oxigenator (Dreew) sau cu ajutorul unei mașini inimă-plămîn artificial (Dubost) — pare că este lămurită în avantajul celei de-a doua, respectiv folosirea unui sistem de pompe, un oxigenator și un schimbător de temperatură în linia arterială.

Pentru realizarea în condiții bune a circulației extracorporeale în normotermie, la debite egale cu debitul cardiac bazal și în hipotermie, în condiții de perfectă securitate, este nevoie de o serie de agregate bine cunoscute de cei care se ocupă de această chestiune.

Scanned with OKEN Scanner

Noi ne vom permite a enunța, succint, unele principii teoretice și rezultate practice, care stau la baza construirii și utilizării unui oxigenator, a unui sistem de aspirație a sîngelui din cavitățile inimii deschise și a unui sistem de răcire-încălzire rapidă a sîngelui în interiorul aparatului inimă-plămîn artificial.

A. Un oxigenator ideal trebuie să îndeplinească o serie de condiții.

După calcule teoretice și studii experimentale, am ajuns la concluzia că un oxigenator cu multiple discuri ondulate rotative, reprezintă

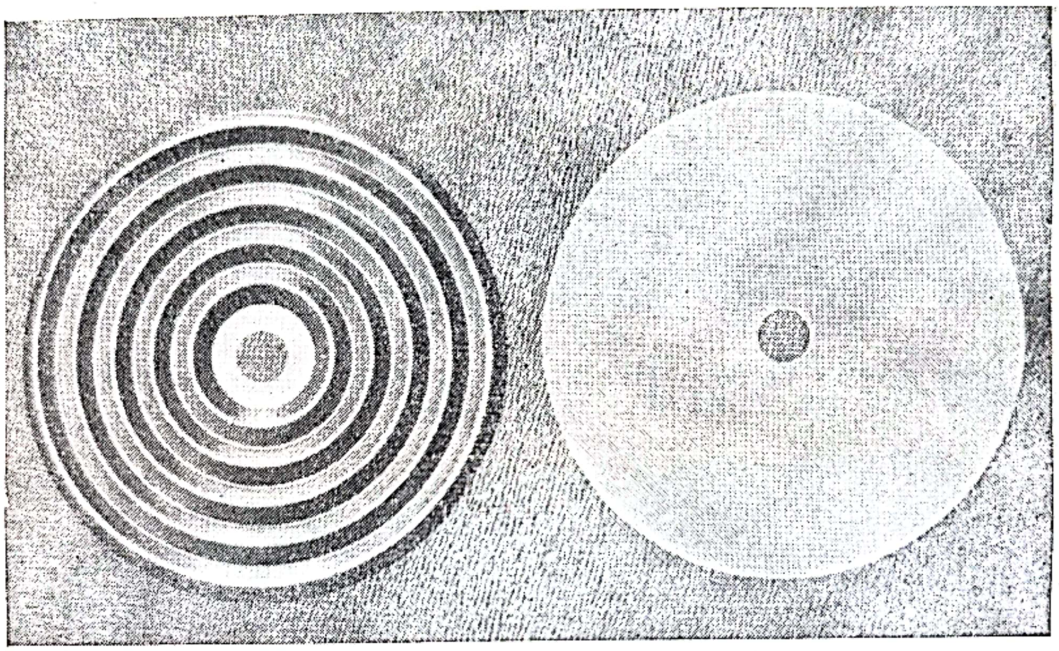


Fig. 1. — Disc ondulat și disc plat.

în momentul de față multe avantaje asupra celorlalte sisteme de oxigenare. Astfel, oxigenatorul lui Björk bazat pe principiul mai vechi al lui Max von Frey și Max Gruber — modificat de Kay și Cross și ameliorat de noi — ne oferă satisfacție perfectă, respectînd aproape toate condițiile cerute (vezi fig. 6 din lucrarea „Aparatul de circulație extracorporeală").

Folosind mai multe dimensiuni de oxigenatoare (23, 33, 53 cm) după numărul discurilor interioare, se pot realiza debite de la 500 la 5 000 ml/min sînge oxigenat.

Discurile (0,4 mm grosime), ondulate în unghi de 90° într-o dispoziție concentrică, posedă o suprafață cu 41,4% mai mare decît a discurilor netede de la același diametru (12,2 cm); ele se află montate la o distanță de 0,5 cm între ele și sînt cufundate 4,1 cm în baia de sînge de pe fundul cilindrului care îmbracă oxigenatorul (fig. 1).

Ținem să menționăm că formula la care am ajuns reprezintă maximum de eficiență. Încercînd o serie întreagă de alte posibilități nu am putut obține debite de sînge oxigenat mai mari decît în situația menționată anterior. Astfel, mărind numărul discurilor peste 96, deci mărind în lungime dimensiunile oxigenatorului, sîngele va curge mai lent în

partea de jos a cilindrului, îngreunînd obținerea unor debite mari. Lărgind spațiul de la fundul cilindrului pentru a mări velocitatea sîngelui ia naștere fenomenul de canalizare, care împiedică realizarea unei bune oxigenări a întregii mase de sînge circulant. Mărind diametrul discurilor și implicit diametrul cilindrului în care sînt introduse discurile, oxigenatorul va necesita o cantitate foarte mare de sînge pentru umplere (2 900—3 900 ml). Crescînd viteza de rotație a discurilor peste cifra de 140 t/min se crează coloane de sînge între discuri, micșorînd suprafața de oxigenare, iar forța centrifugă, aruncînd o parte din sînge afară de pe marginea liberă a discurilor pe cilindrul de sticlă, produce astfel spumă.

Iată comparativ suprafețele și capacitățile de oxigenare ale variatelor sisteme testate :

Oxigenator	Volum de umplere	Suprafața liberă de oxigenare		Suprafața liberă la 1 000 ml vol. umplere		Capacitate de oxigenare teoretică %	Capacitate de oxigenare practică %	Hemoglobină la 100 ml plasmă (mg/oră)
		la 120 t/min	la 140 t/min	120 t/min	140 t/min			
1. Oxigenator de 50 cm cu 96 discuri ondulate (12,2 cm diametru) cufundate în 4,1 cm sînge	2,8 l	216 m²/min	256,2 m²/min	77,2 m²	91,5 m²	141,4	120	118
2. Oxigenator de 53 cm cu 96 discuri plate (12,2 cm diametru) cufundate în 4,1 cm sînge	2,8 l	152 m²/min	178,2 m²/min	54,3 m²	63,6 m²	100	100	100
3. Oxigenator de 53 cm cu 96 discuri plate (15 cm diametru)	4,0 l	187 m²/min	218 m²/min	46,7 m²	54,5 m²	—	—	—

Din datele înscrise în acest tabel reiese evident superioritatea oxigenatorului pe care-l folosim actualmente — oxigenatorul cu discuri ondulate de 12,2 cm diametru la o rotație de 100—140 t/min, cu un maximum de 96 discuri (53 cm lungime). În afară însă de oxigenarea sîngelui, menținerea unui nivel constant în oxigenator și, deci, menținerea unui volum constant de sînge în patul vascular al pacientului, reprezintă condiția esențială a unei perfuzii excelente.

Folosind debite mari, schimbarea bruscă a nivelului sîngelui în interiorul aparatului face imposibil controlul și corectarea manuală adecvată a volumului de sînge. Spre exemplu, la un debit de 5 litri/minut, o dereglare a nivelului de numai 24 secunde poate modifica volumul de sînge al pacientului cu circa 2 litri. Reflexele operatorului mașinii de

Scanned with OKEN Scanner

circulaţie extracorporeală sînt mult prea lente pentru a putea interveni în mod eficace în asemenea împrejurări.

Pentru aceasta, am ataşat la capătul arterial al oxigenatorului o piesă de detecţie a nivelului de sînge din oxigenator (prin vase comunicante) care controlează şi acţionează automat, prin intermediul unor relee electronice, viteza de rotaţie a pompelor arterială şi venoasă (oprire, pornire, accelerare, încetinire). Piesa de control se compune din trei ace de platină, distanţate vertical cu cîte 0,5 mm unul de altul şi un al patrulea ac ce reprezintă masa (fig. 2 şi 3). Tensiunea electrică la care lucrează releele este de 15 volţi, cu un curent de 15/1 000 000 dintr-un amper, pentru a nu polariza electrozii.

Reglarea vitezei de rotaţie a pompelor arterială şi venoasă se poate face manual (în timpul manevrelor de umplere şi golire a circuitelor) sau automat în timpul by-pass-ului cardio-pulmonar.

Un panou central (fig. 4) grupează toate comenzile şi semnalele vizuale şi auditive ale sistemului.

Reglarea debitului se poate face global (debitul pompei venoase şi al pompei arteriale) şi diferenţiat prin reglarea proporţională a debitului venos şi arterial (avînd în vedere faptul că se lucrează cu pompe semiocluzive şi la rezistenţe diferite).

Testarea eficienţei acestui mecanism ne-a demonstrat că folosind oxigenatorul mic de 23 cm lungime, o schimbare de numai 74 ml sînge, în plus sau în minus, pune în mişcare mecanismul automat; iar pentru oxigenatorul de 53 cm lungime, un volum mai mic decît 125 ml sînge realizează declanşarea sistemului electronic de compensare.

B. În ceea ce priveşte sistemul de aspiraţie al sîngelui din cavităţile deschise ale inimii, numai un studiu teoretic serios şi o testare experimentală susţinută ne pot oferi date precise asupra eficienţei (posibilitate maximă de aspiraţie şi traumă sanguină minimă).

Actualmente se cunosc trei metode de aspiraţie a sîngelui din cardiotomie: aspiraţie cu ajutorul vidului, aspiraţie cu pompe şi aspiraţie combinată.

Primul procedeu foloseşte un rezervor de aspiraţie, în care sîngele din inimă se drenează datorită acţiunii vidului şi o cale de golire a acestui recipient în rezervorul venos sau direct în oxigenator în mod intermitent. Studiul teoretic al acestui sistem şi apoi testarea experimentală ne-au condus la următoarele rezultate: debitul unui lichid necomprimabil într-un sistem de tuburi depinde de o serie de factori, deoarece fiecare unitate de lichid (sînge) ce intră în sistem va transporta o cantitate de energie.

Această energie este:

1. Energie potenţială datorită înălţimii lichidului deasupra unui plan de referinţă (Z).
2. Energie cinetică datorită velocităţii sîngelui ($u^2/2g$).
3. Energie datorită faptului că unitatea de sînge intră în circuit împotriva presiunii dezvoltate de masa de sînge din faţa sa (P/d).

Curgînd prin tuburi, sîngele pierde o parte din energie sub formă de căldură datorită fricţiunii (F) sau a travaliului (W) dezvoltat de o pompă.

Scanned with OKEN Scanner

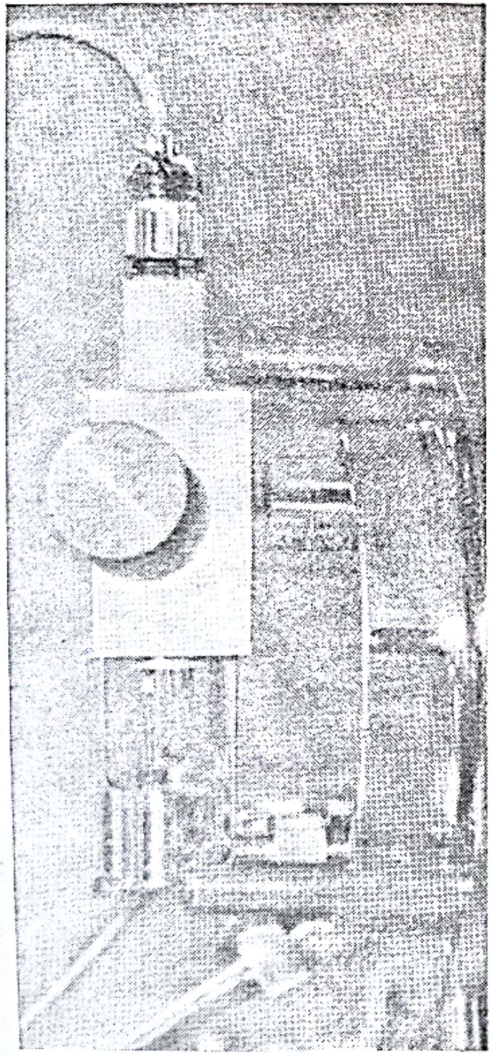


Fig. 2

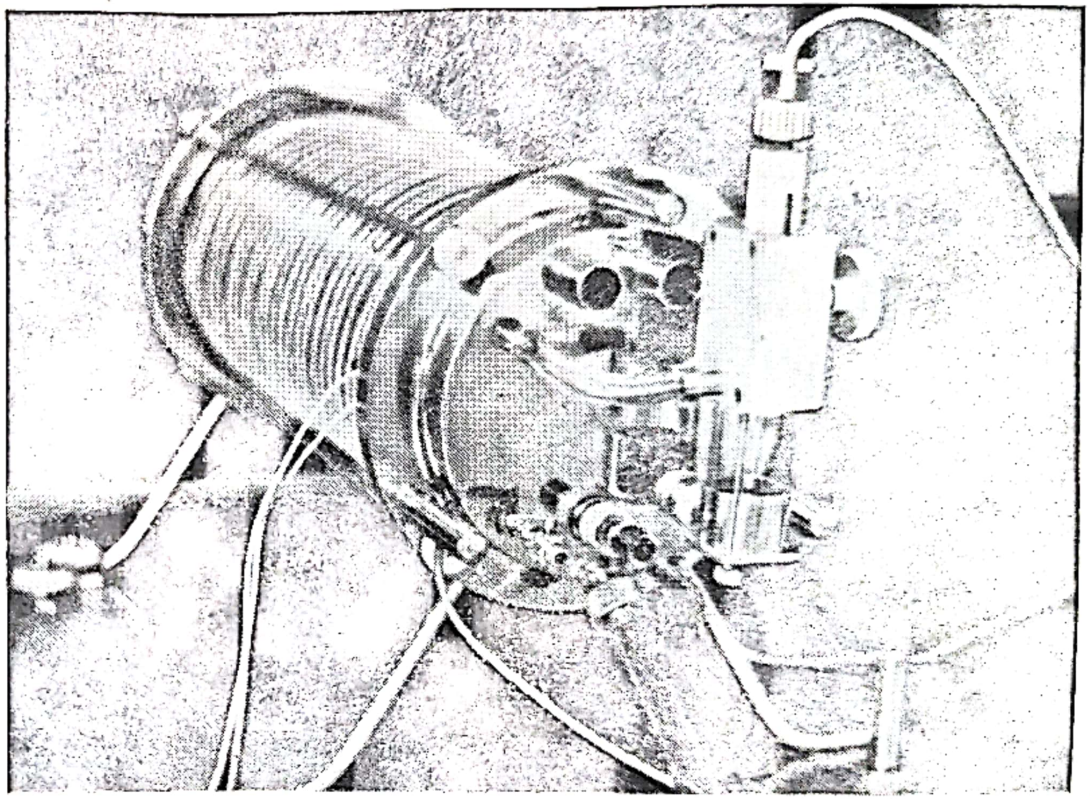
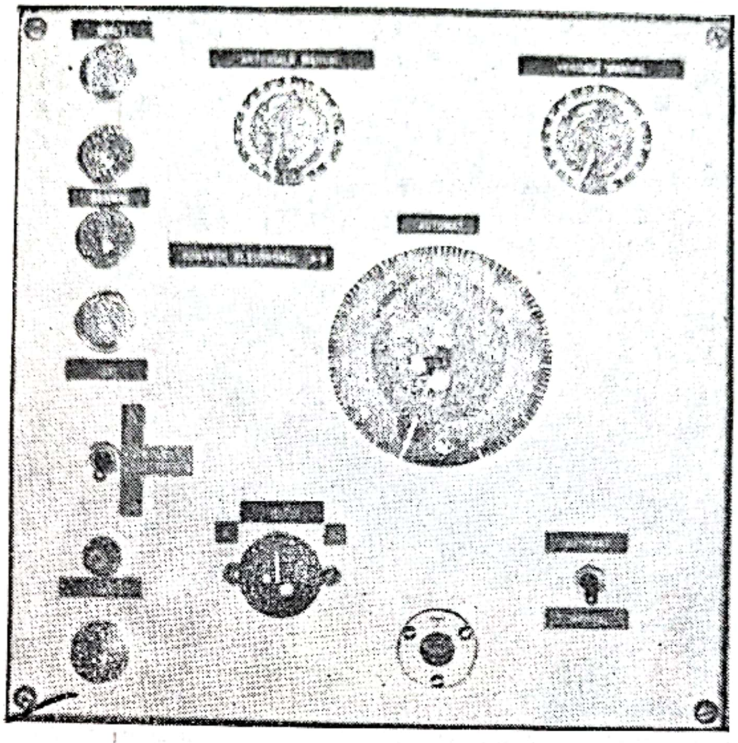


Fig. 3

Fig. 2. — Piesa de detecție a variațiilor nivelului de sînge din oxigenator, care comandă automat prin relee electronice regimul de lucru al pompelor arterială și venoasă.

Fig. 3. — Piesa de detecție a variațiilor nivelului de sînge, montată la capătul arterial al oxigenatorului.

Scanned with OKEN Scanner



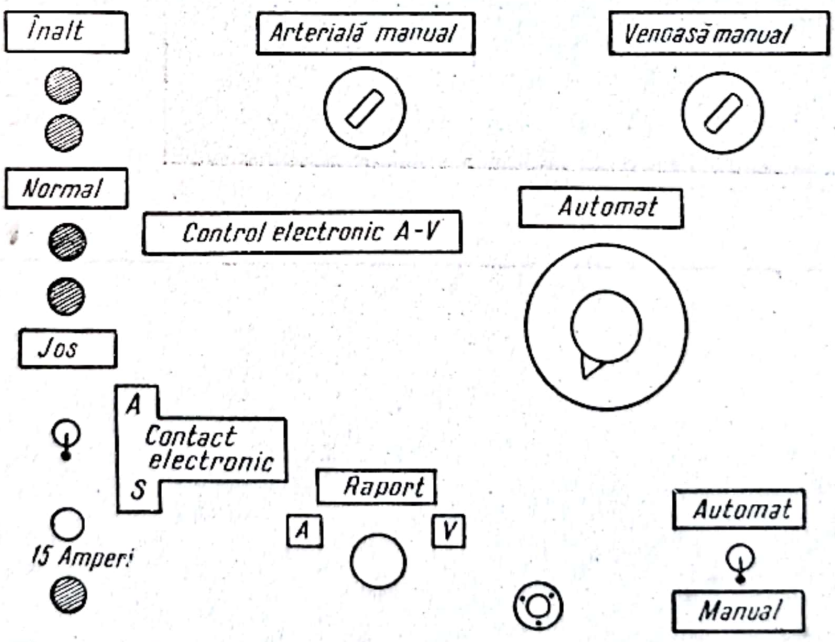


Fig. 4. — Panoul central al comenzilor automate electronice și al semnalelor vizuale și auditive pentru reglarea volumului de sînge și a debitului de perfuzie.

Coloana de sînge ajungînd în rezervorul de aspirație, expresia energiei capătă un alt profil.

Punînd în ecuație balanța de energie din sistemul de aspirație inimă-rezervor de aspirație, pe de o parte, și rezervor de aspirație-rezervor venos, pe de alta, se poate calcula și determina efectul obținut prin schimbarea forței de aspirație (sursa de vid) și prin schimbarea nivelului (înălțimii) rezervorului de aspirație.

Ecuația (de la inimă la rezervorul de aspirație) are următoarea configurație :

Energie potențială + Energie de presiune + Energie cinetică — Fricțiune + Travaliu = Energie potențială + Energie de presiune + Energie cinetică

Fenomenul are loc la inimă — Între cele 2 puncte — Fenomenul are loc la nivelul rezervorului de aspirație

$$(1) \quad Zp + \frac{Po}{d} + \frac{up^2}{2g} - F + W = Z_1 + \frac{Pv}{d} + \frac{u_1^2}{2g}$$

în care : Zp = înălțimea inimii față de podea (în cm);
Z_1 = înălțimea intrării în rezervorul de aspirație măsurată de la nivelul podelei (în cm);
Po = presiunea atmosferică, care de fapt se consideră egală cu zero, deoarece se folosește ca o presiune de referință;
Pv = presiunea în rezervorul de aspirație (presiune negativă) exprimată în g/cm^2;
up = velocitatea căderii nivelului lichidian în inimă (în cm/s);
u_1 = velocitatea sîngelui ce intră în rezervorul de aspirație (în cm/s);
d = densitatea sîngelui;
g = accelerația gravitației (cm/s^2);
W = travaliul adăugat la sistem între inimă și rezervor (în cazul nostru zero);
F = fricțiunea în sistem între inimă și rezervor.

Ecuația noastră devine acum :

$$(2) \quad Zp + \frac{up^2}{2g} - F = Z_1 + \frac{Pv}{d} + \frac{u_1^2}{2g}$$

Luînd în considerare următorii factori :
Q = debitul lichidului (în cm^3/s);
A = suprafața de secțiune a tubului (în cm^2);
u = velocitatea sîngelui în tub (în cm/s);
și relația dintre ei :

$$(3) \quad Q = uA;$$

se obține următoarea ecuație :

$$(4) \quad Q = u_1A_1 = u_2A_2 \text{ sau } u_1 = Q_1/A_1; \; Q_1 = Q_2 = Q$$

deoarece Q este același în oricare punct.

Scanned with OKEN Scanner

Aceasta este cunoscută sub numele de „ecuația continuității", pe care introducînd-o în balanța de energie, vom avea :

$$Zp + \frac{up^2}{2g} - F - Z_1 - \frac{Pv}{d} = \frac{u_1^2}{2g} = \frac{Q_1^2}{2g A_1^2}$$

Considerînd termenul $up^2/2g$ ca fiind egal cu 0, vom avea :

$$(5) \qquad (Zp - Z_1) - F - \frac{Pv}{d} = \frac{u_1^2}{2g} = \frac{Q_1^2}{2g A_1^2}$$

Urmînd același sistem de calcul putem ajunge la ecuația (6), care reprezintă balanța de energie în zona dintre rezervorul de aspirație și rezervorul venos :

$$(6) \qquad (Zc - Z_R) + \frac{Pv}{d} = \frac{u_2^2}{2g} = \frac{P_2^2}{2g Z_2^2}$$

în care :

Zc = înălțimea nivelului de sînge în rezervorul de aspirație, măsurată de la nivelul podelei (în cm) ;
Z_2 = înălțimea intrării în rezervorul venos, măsurată de la nivelul podelei (în cm) ;
Pv = vacuum (în g/cm^2) ;
P_2 = presiunea la intrarea în rezervorul venos ;
u_2 = velocitatea de intrare a sîngelui în rezervorul venos ;
Z_R = înălțimea nivelului de sînge în rezervorul venos.

Aceste două ecuații (5) (6) stabilesc relația dintre debitul de la inimă la rezervorul de aspirație și apoi de la rezervorul de aspirație la rezervorul venos.

Simplificînd aceste ecuații în continuare, am ajuns la următoarele concluzii, privind debitul maxim care poate fi obținut cu ajutorul sistemului de aspirație cu vid :

1. Debitul maxim ce poate fi obținut prin creșterea aspirației (vidului) este independent de înălțimea rezervorului de aspirație.
2. Debitul maxim depinde de :
   a) distanța verticală dintre pacient și rezervorul venos ;
   b) fricțiunea datorită tubulaturii ;
   c) suprafața de secțiune a tubului.
3. Debitul maxim este egal cu debitul ce s-ar obține dacă s-ar folosi numai forța gravitației de la pacient la rezervorul venos.
4. Debitul maxim este obținut numai dacă vidul este destul de accentuat pentru a crește nivelul de sînge în rezervorul de aspirație pînă la punctul de intrare al liniei de admisie. Crescînd forța de aspirație în continuare, debitul nu mai crește.

Aceste considerații teoretice au fost verificate experimental și am constatat că sînt perfect valabile.

Astfel, folosind toate posibilitățile de creștere a puterii de aspirație prin creșterea vidului, adică modificarea înălțimii rezervorului de aspirație, a rezistenței la capătul canulei și a distanței verticale dintre pacient

Scanned with OKEN Scanner

și rezervorul venos, utilizînd tubulatură de 5/16 și 1/2 țol[1]) (diametru interior), am obținut în cele mai bune condiții un debit maxim de aspirație de 1 450 ml sînge pe minut, deci cu ceva mai puțin decît simpla aspirație prin gravitație de la pacient la rezervorul venos (1 460 ml pe minut).

Din cauza ineficienței primului sistem de aspirație, noi am adoptat sistemul aspirației cu ajutorul unei pompe.

Discuția principală fiind în jurul traumei sanguine pe care o produce pompa, am efectuat o serie de testări experimentale, care au infirmat această prezumpție, demonstrînd că amestecul sîngelui cu aerul în tubul de aspirație este responsabil pentru hemoliza produsă și nu pompa însăși (circulația izolată a unei cantități de 2 litri de sînge timp de 60 minute în sistemul nostru de aspirație, cu succiuni intermitente de 2 secunde aer — 2 secunde sînge a dus la o hemoliză medie de 62 mg hemoglobină liberă, la 100 ml plasmă; succiunea intermitentă 5 secunde aer —5 secunde sînge a dus la o hemoliză de 28 mg, iar aspirația continuă de sînge, tot pe timp de o oră, la 16 mg hemoglobină liberă la 100 ml plasmă).

Sprijinindu-ne pe această constatare și pe faptul că *in vivo* cantitatea de hemoglobină liberă se reduce la cifre și mai mici, am construit un rezervor special care despumează integral sîngele aspirat din cardiotomie.

Sistemul se compune dintr-o garnitură de capete de aspirație neetanșe (cu multe perforații laminare) un tub de tygon de 1/4 sau 3/8 țol, o pompă rotativă neocluzivă și rezervorul de decantare-despumare, ce conține o sită conică de tantal și un sistem helicoidal de dispersiune a sîngelui pe sită. Acest rezervor este pus în legătură directă cu capătul venos al oxigenatorului, sîngele trecînd din primul în al doilea, conform principiului vaselor comunicante.

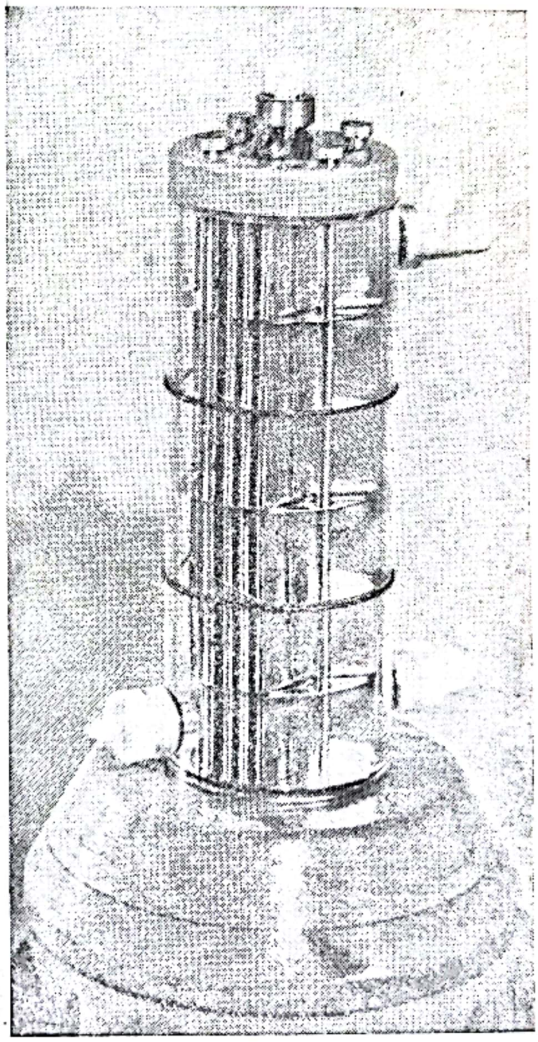


Fig. 5. — Schimbătorul termic Usifroid montat pe soclu.

O linie de aspirație lentă de 3—5 mm Hg, adaptată rezervorului, ajută pompa neocluzivă în realizarea unor debite pînă la 5 000 ml sînge/minut. Acest sistem ne-a dat satisfacție completă din punct de vedere al debitului realizat, al despumării și al traumei sanguine.

[1]) 1 țol = 2,54 cm.

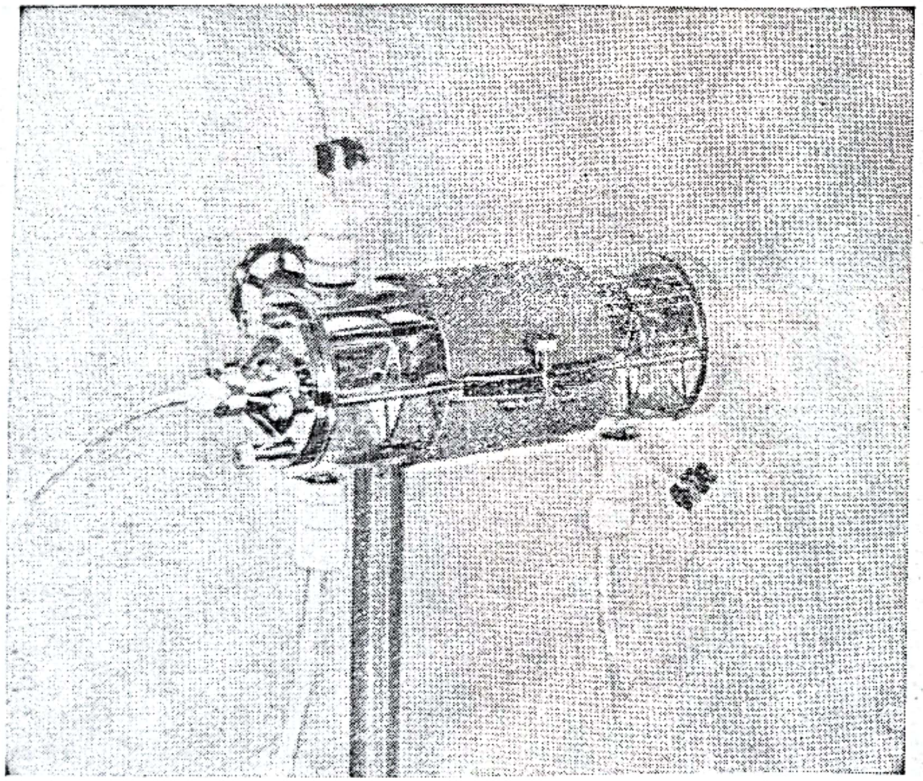


Fig. 6. — Schimbătorul termic Usifroid pe suportul de montare.

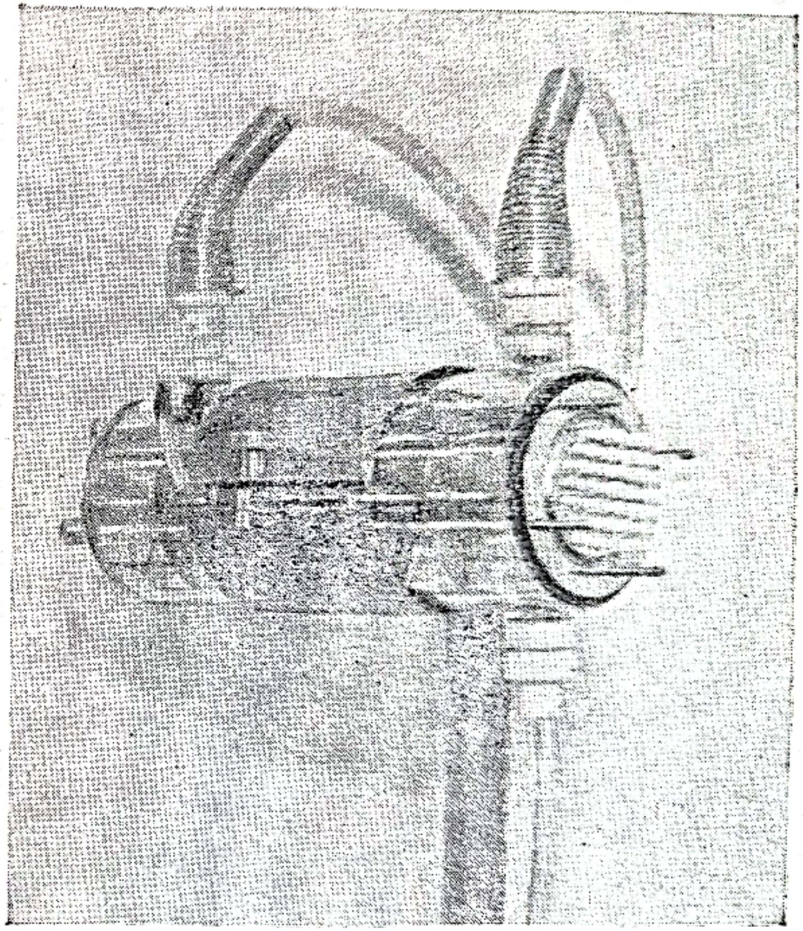


Fig. 7. — Schimbătorul termic Usifroid parţial demontat. Se văd extrase în afară ţtijele de nylon care reduc suprafaţa de secţiune a tuburilor de circulaţie sanguină.

Scanned with OKEN Scanner

C. Pentru realizarea hipotermiei profunde, cu ajutorul aparatului inimă-plămîn artificial, în scopul obținerii rapide a unei temperaturi esofagiene în vecinătatea cifrei de 6—8°C și apoi pentru încălzirea rapidă a organismului pînă la 36 — 37°C, am testat o serie de posibilități și mecanisme și am ajuns la următoarea formulă:

Circularea cu ajutorul unei pompe sau cu un aparat de hipotermie a lichidului refrigerent, la temperatura de 0 — 1°C, cu un debit de 8—20 litri/minut în interiorul unui schimbător termic cu o suprafață mare de contact, prin care sîngele trece în sens invers la debite calculate după formula lui Clark și Gollan, oferă eficiență maximă.

Schimbătorul de temperatură construit din oțel inoxidabil este compus dintr-un număr de 39 tuburi, lungi de 70 cm și cu un diametru de 5 mm, în interiorul cărora se află pe toată lungimea, cîte un mandrin de 3 mm grosime, plasat în centrul tuburilor, pentru a mări suprafața de contact și a micșora cantitatea de sînge necesară umplerii (fig. 5, 6 și 7).

Circuitul apei este ghidat de o serie de șicane, iar circuitul sîngelui se efectuează prin spațiile din jurul mandrinelor, avînd intrări și ieșiri conice.

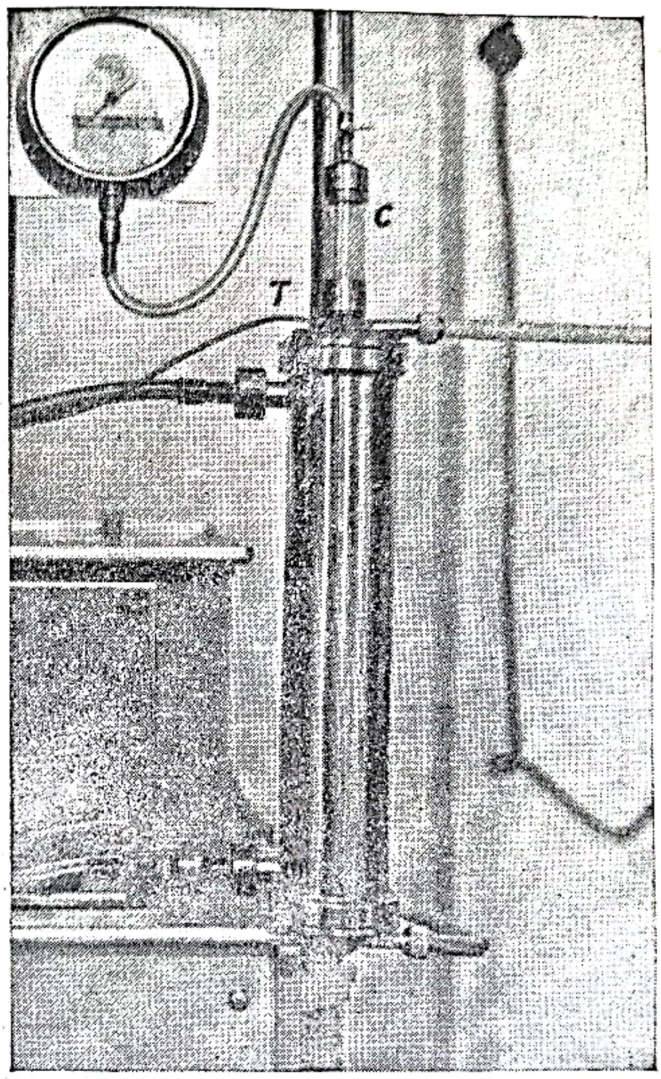


Fig. 8. — Schimbătorul termic PEMCO montat pe aparatul de circulație extracorporeală. La partea superioară, capcana de gaze care se află în legătură cu un manometru (C). Tot la partea superioară se inseră electrodul teletermometrului (T).

Elementul de schimb termic mai este prevăzut cu o capcană de gaze, cu spații pentru introducerea electrozilor teletermometrelor și cu o racordare la manometru (fig. 8).

Calculînd debitele de circulație ale sîngelui în funcție de temperatura organismului și folosind formula lui Vadot, am ajuns să obținem un timp foarte scurt în ceea ce privește răcirea și încălzirea.

$$\text{Debitul de sînge} = \text{debitul apei} \frac{I}{0{,}91} \frac{(T1e - T2)}{(T2s - T1s)}$$

în care :

T 2 s = temperatura de la ieşirea sîngelui din schimbător ;
T 2 = temperatura de la ieşirea apei din schimbător ;
T 1 s = temperatura de la intrarea sîngelui în schimbător ;
T 1 e = temperatura de la intrarea apei în schimbător.

Astfel de la temperatura de 35°C am coborît pînă la 7—6—5°C în timp de 15—20 minute, iar încălzirea s-a efectuat de la 7—8—9°C pînă la 36—37°C în decurs de 20—25 minute (în mod deliberat mai lent).

Pentru încălzirea schimbătorului de temperatură am folosit o valvă automată de amestec şi apă de robinet la temperatura de 50—55°C şi 10—12°C.

Rezumînd cele expuse cu privire la unele mijloace tehnice eficiente în circulaţia extracorporeală, menţionăm că :

1. Utilizarea unui oxigenator cu discuri rotative, ondulate, de dimensiuni bine studiate, prezintă eficienţă şi securitate în mecanismul de oxigenare artificială.

2. Sistemul de aspiraţie din cardiotomie, realizat cu o pompă rotativă semiocluzivă, ajutată de o aspiraţie de 3—5 mm Hg, intercalată între organism şi rezervorul de decantare-despumare, realizează debite mari cu o hemoliză redusă.

3. Schimbătorul termic folosit de noi realizează rapid un important transfer frigoric şi caloric, permiţînd folosirea lui în combinaţie cu un aparat inimă-plămîn artificial, ca adjuvant în chirurgia inimii în hipotermie profundă şi stop circulator complet de lungă durată.

BIBLIOGRAFIE

1. Brown I. W. et al., Surg., 1958, t. 2, p. 372.
2. Burakovski V. I. i sotr., Eksp. kir., 1958, nr. 3, p. 31.
3. Cross F. S. et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, t. 93, p. 210.
4. Ionescu M. şi Păuşescu E., *Sistem eficient de aspiraţie a sîngelui din cavităţile inimii deschise*, acest volum, p. 109.
5. Marinescu V. şi Ionescu M., *Probleme de actualitate în medicină*, Bucureşti, Ed. medicală, 1960, p. 243.
6. Mc Caugham J. S. et al., Transactions of The American Society for Artificial Internal Organs, 1959, t. 4, p. 130.
7. Olmsted Fr. et al., Cleveland Clinic Quarterly, 1958, t. 3, p. 169.
8. Piwnica A. H. et coll., Sem. Hôp. Ann. Chir., 1960, nr. 1.

Scanned with OKEN Scanner

VI SISTEM EFICIENT DE ASPIRAȚIE A SÎNGELUI DIN CAVITĂȚILE INIMII DESCHISE

Marian Ionescu
Exacustodian Păușescu

Necesitatea recuperării sîngelui din cavitățile deschise ale inimii în timpul operațiilor cardiace efectuate la adăpostul circulației extracorporeale este evidentă. Se știe că în inima dreaptă se întoarce, în timpul excluderii totale a inimii și plămînilor din circulație, o cantitate mare de sînge reprezentată de debitul coronarian, debitul șuntului stînga-dreapta și refluxul sîngelui din arborele vascular pulmonar.

Această cantitate de sînge poate atinge uneori cifra de 800 — 1 000 ml pe minut, inundînd cavitățile cardiace și împiedicînd complet vizibilitatea în cîmpul operator. În afară de aceasta, pierderea din circuit a unei mari cantități de sînge implică înlocuirea lui obligatorie cu volume egale.

Pentru a putea executa tehnica chirurgicală în interiorul inimii în condiții bune și pentru a face economie de sînge se folosesc, în aparatele inimă-plămîn artificial, sisteme de aspirație și recuperare a sîngelui din cavitățile cardiace. Acest sistem, atașat liniei venoase, preia sîngele din inimă și-l aduce în oxigenator într-un punct comun cu sîngele cav amestecat. Pentru a fi util un astfel de sistem trebuie să îndeplinească următoarele condiții :

— să poată aspira debite variabile între 0 și 1 000 ml sînge pe minut ;

— să nu producă spumă și pe cît se poate să nu necesite folosirea unor substanțe tensioactive ;

— să poată fi manipulat și reglat ușor și repede (punerea în funcție și variația debitului să se efectueze instantaneu și cu mijloace mecanice sau electrice) ;

— să fie ușor de asamblat și sterilizat (prin metode termice) ;

— să fie construit din materiale care să nu traumatizeze masa sanguină ;

— să necesite o cantitate mică de sînge pentru umplere ;

Scanned with OKEN Scanner

— în sfîrşit, întregul mecanism în timpul funcţionării maxime să traumatizeze sîngele cît mai puţin posibil *in vitro* şi *in vivo*.

Pînă în prezent se cunosc şi se aplică în clinică cîteva principii de recuperare a sîngelui din cardiotomie :

— aspiraţie prin sifonaj ;
— aspiraţie cu ajutorul vidului ;
— aspiraţie intermitentă cu pompe ;
— aspiraţie combinată, vid şi pompe cu acţiune intermitentă.

Efectuînd o serie de cercetări, calcule teoretice şi testări practice în acest domeniu, am ajuns la concluzia că sistemele de aspiraţie prin sifonaj sau folosirea vidului nu dau satisfacţie în clinică, pentru următoarele motive :

— aspiraţia cu ajutorul vidului nu este mai mare ca forţa gravitaţiei decît în cazul în care se foloseşte o pompă de vidare intermitentă şi tubulatură de un diametru interior de peste 10 mm, pentru a reduce trauma sanguină ;

— reglarea în funcţie de necesităţile chiurgicale poate fi realizată prin reglarea vidului, dar golirea rezervorului de aspiraţie nu poate fi realizată în limitele menţinerii unui volum de sînge constant în circuitul extracorporeal, fapt care îngreunează conducerea unei perfuzii corecte a întregului organism.

Constatînd ineficienţa sistemelor de recuperare care se bazează pe forţa gravitaţiei sau pe aspiraţia cu vid, am imaginat şi am construit un sistem special de aspiraţie şi recuperare a sîngelui din cavităţile deschise ale inimii, care ne-a dat satisfacţie completă în utilizarea experimentală şi clinică [1]).

Lucrarea de faţă are ca scop prezentarea sistemului nostru de aspiraţie şi recuperare, precum şi discutarea datelor, care au reieşit din testarea experimentală (*in vitro* şi *in vivo*) şi din utilizarea clinică a acestui mecanism.

PREZENTAREA SISTEMULUI DE ASPIRAŢIE

În sistemul nostru (fig. 1 şi 2), aspiraţia se efectuează prin intermediul unei canule şi a unui tub de plastic de către o pompă rotativă care preia sîngele din inimă şi îl trimite în rezervorul de aspiraţie — despumare — decantare, de unde pe principiul vaselor comunicante, sîngele intră prin capătul venos în oxigenator pentru a întîlni sîngele cav amestecat (fig. 3).

Canulele de aspiraţie sînt compuse din 2 piese : a) canula propriuzisă (de două forme : unghi drept şi unghi obtuz) şi b) capetele de aspiraraţie neetanşe cu multiple perforaţii laminare longitudinale (de mai multe dimensiuni în funcţie de debitele de aspirat) (fig. 4).

La canulă se adaptează tubulatură de tygon de 6,350 mm şi de 9,525 mm diametru interior, care se racordează cu pompa.

[1]) M. IONESCU şi E. PĂUŞESCU, date personale nepublicate.

Pompa folosită de noi este de tipul Issekutz — modificată și adaptată cu role ce pot fi reglate mecanic pentru compresie neocluzivă, semiocluzivă și ocluzivă pe tubulatură de latex siliconat (12,7 mm diametru interior). Pompa poate produce un debit de la 0 la 5000 ml sînge pe minut (fig. 5).

Pompa este ajutată de o linie de aspirație lentă (3—5 mm Hg) pentru amorsarea liniei aferente în situația unei compresiuni neocluzive sau semiocluzive. Această aspirație se realizează cu ajutorul unei rezistențe ce produce detentă într-un spațiu închis.

Rezervorul de aspirație — despumare — decantare este alcătuit din următoarele piese :

Primul tip (fig. 6) posedă două plăci de oțel inoxidabil, care sînt solidarizate pe un cilindru de sticlă pirex siliconată prin intermediul unor bare filetate exterioare și garnituri de cauciuc siliconat. Sîngele intră prin partea inferioară, este ridicat într-un tub vertical central și apoi dispersat helicoidal pe o sită conică de tantal, de sus în jos.

Scurgîndu-se lent pe sită și apoi traversînd-o dispar bulele mari de gaze și se decantează particulele gazoase mici. Din rezervor sîngele trece pe la partea inferioară — pe principiul vaselor comunicante — în oxigenator.

În cazul că sistemul de aspirație este folosit în alte scopuri, rezervorul are posibilitatea prin simpla rotație a capacului să stabilească o comunicare directă între lichidul din interior și linia de aspirație în vederea umplerii acesteia. De asemenea acest rezervor este prevăzut cu posibilitatea cuplării unei linii suplimentare (canulă-pompă) pentru aspirația și recuperarea sîngelui din atriul stîng.

Al doilea tip (fig. 7 și 8) are în general același desen cu deosebirea că sîngele este admis direct la partea sa superioară tot în jet helicoidal. Această construcție permite o curățire și asamblare mai simplă și mai rapidă.

În funcție de necesitățile chirurgicale, aspirația sîngelui din cardiotomie sau din atriul stîng poate fi pusă în funcțiune și reglată instantaneu.

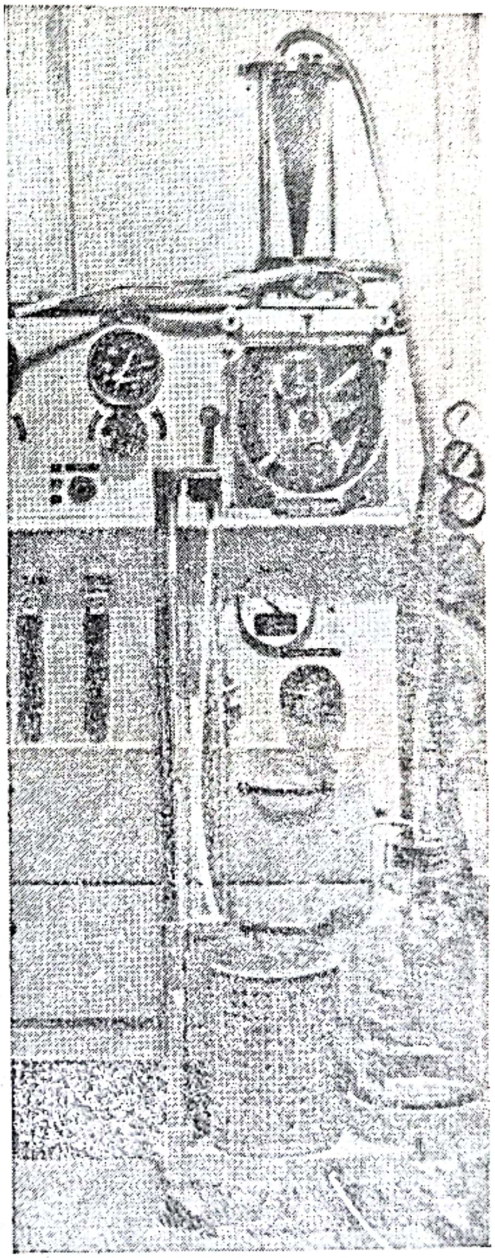


Fig. 1. — Sistem de aspirație din cardiotomie.

Nivelul de sînge din rezervor se stabileşte în mod continuu, automat, la acelaşi nivel cu sîngele din oxigenator, independent de viteza de rotaţie a pompei, de vidul exercitat sau de cantitatea de sînge aspirată. Sistemul

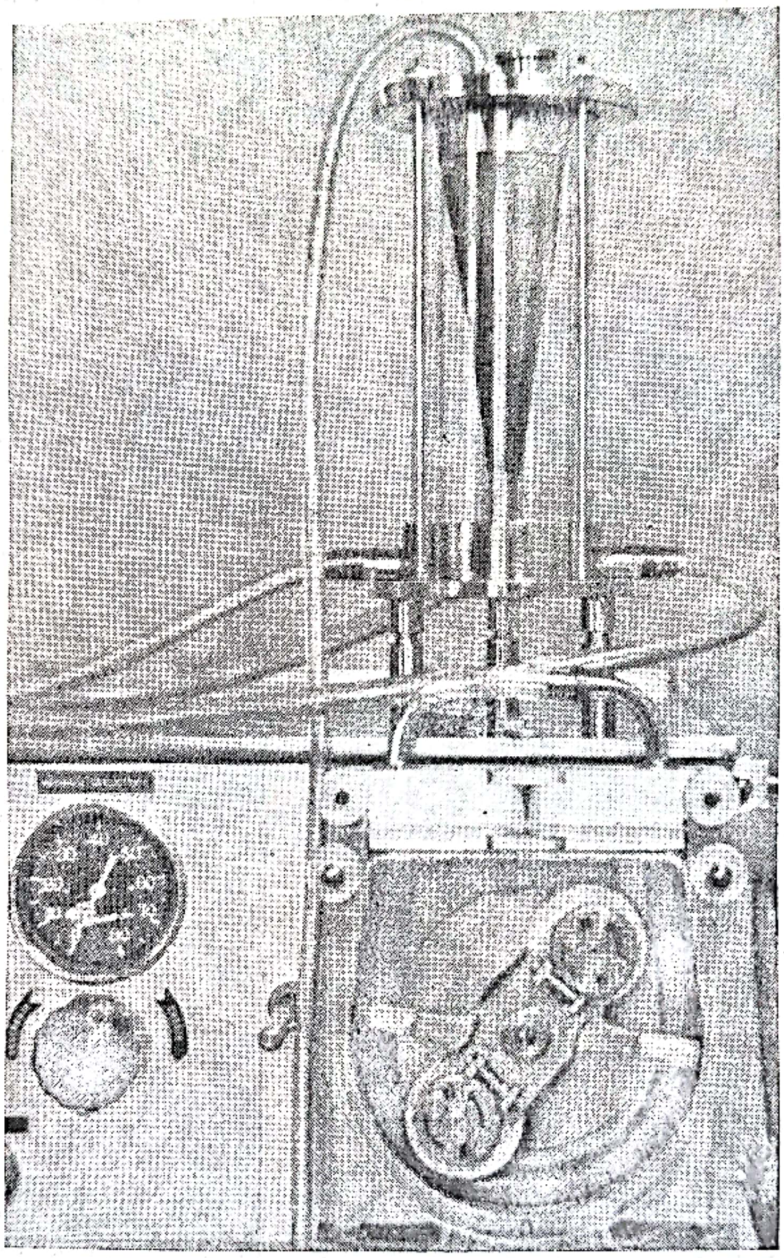


Fig. 2. — Rezervorul de aspiraţie-despumare-decantare şi pompa rotativă care-l deserveşte.

permite aspiraţia, despumarea şi recuperarea unor debite de sînge de la 0 la 3 000 ml pe minut, cifră ce depăşeşte cu mult necesităţile chirurgicale cele mai mari.

Demontarea întregului sistem în piese izolate dă posibilitatea unei curăţiri perfecte.

Scanned with OKEN Scanner

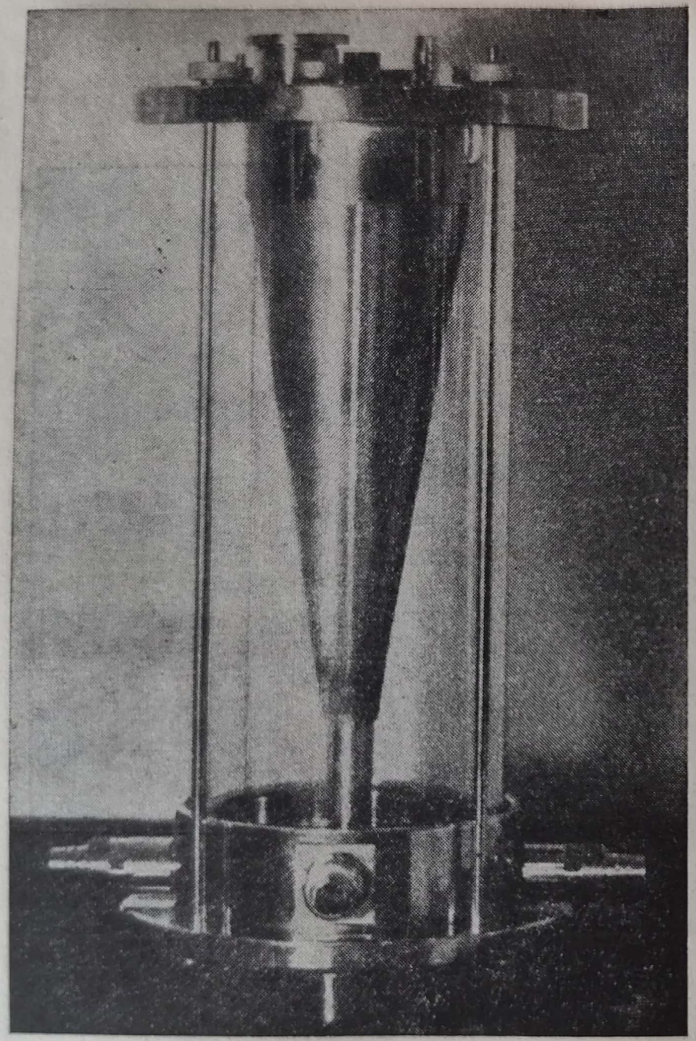


Fig. 3. — Rezervorul de aspiraţie-despumare-decantare (tipul I) asamblat.

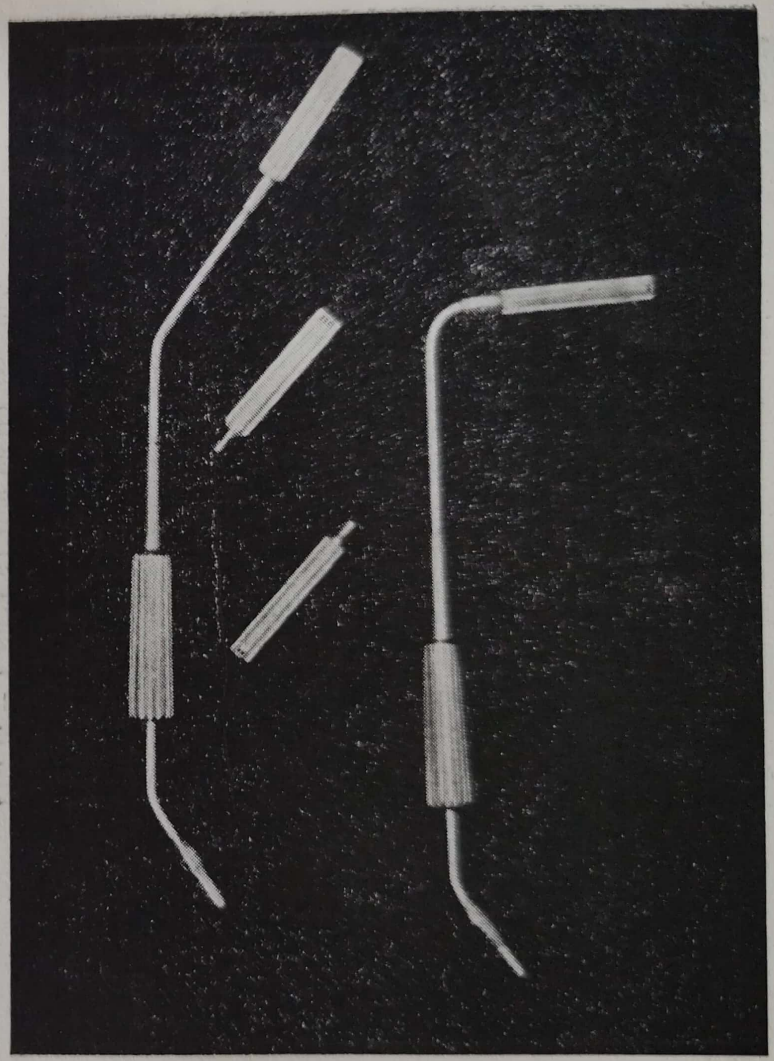


Fig. 4. — Canulele de aspiraţie.

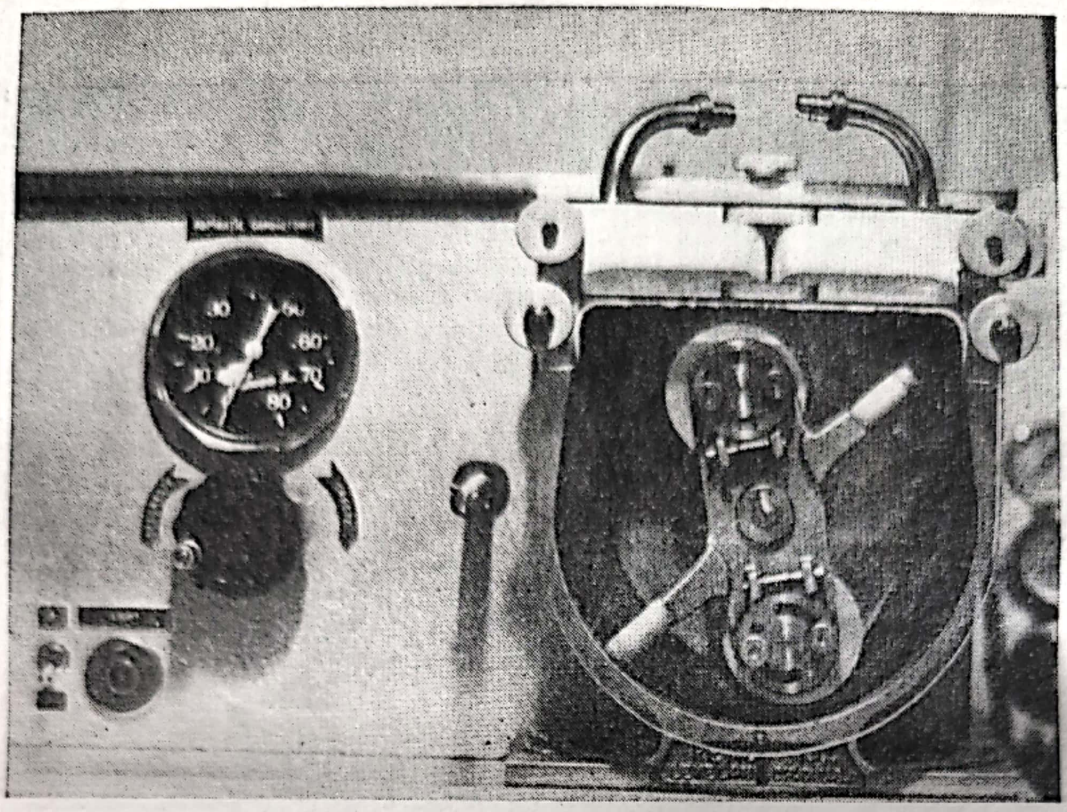


Fig. 5. — Pompa cu role de tip Issekutz.

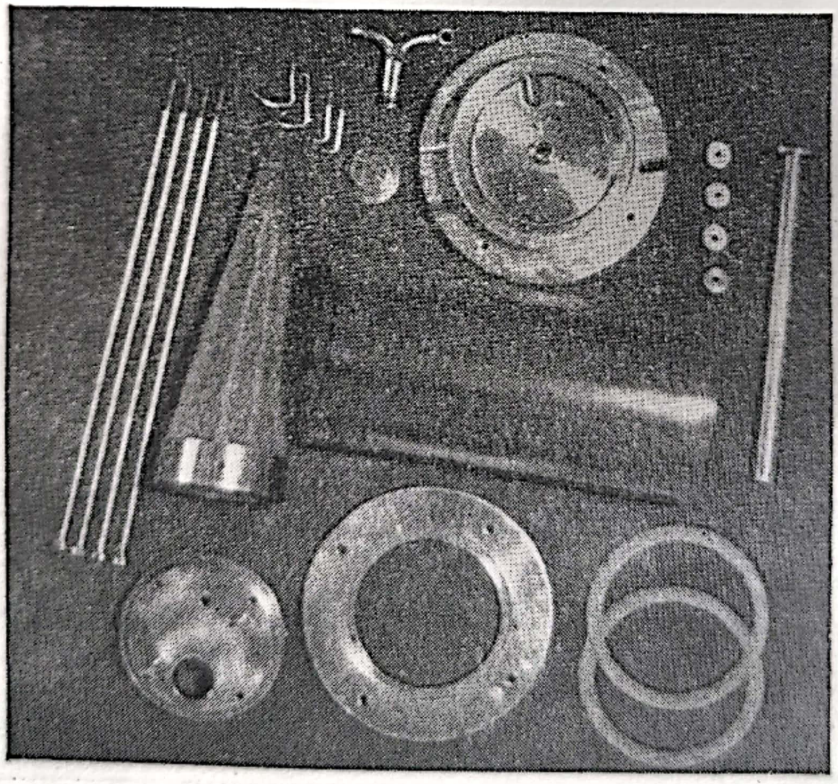


Fig. 6. — Tipul I de rezervor de aspirație-despumare-decantare (demontat).

Scanned with OKEN Scanner

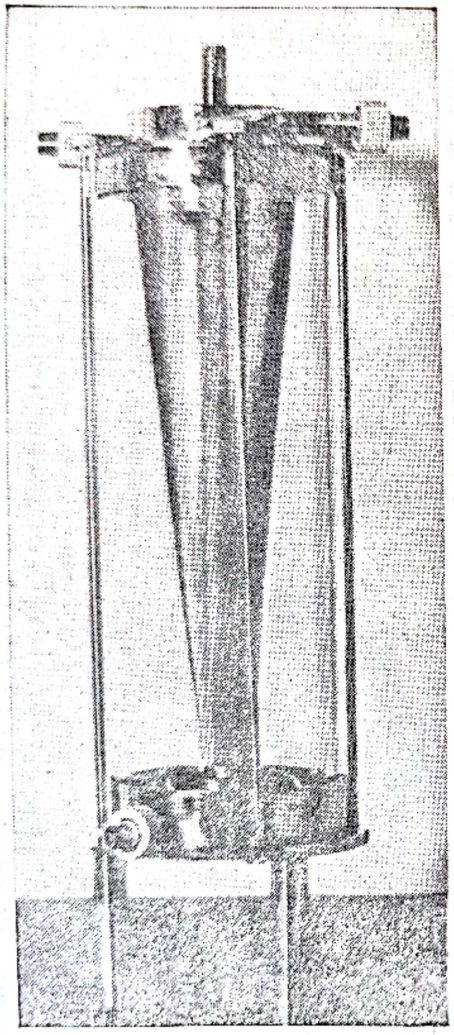


Fig. 7. — Rezervorul de aspirație-despumare-decantare (tipul II) asamblat.

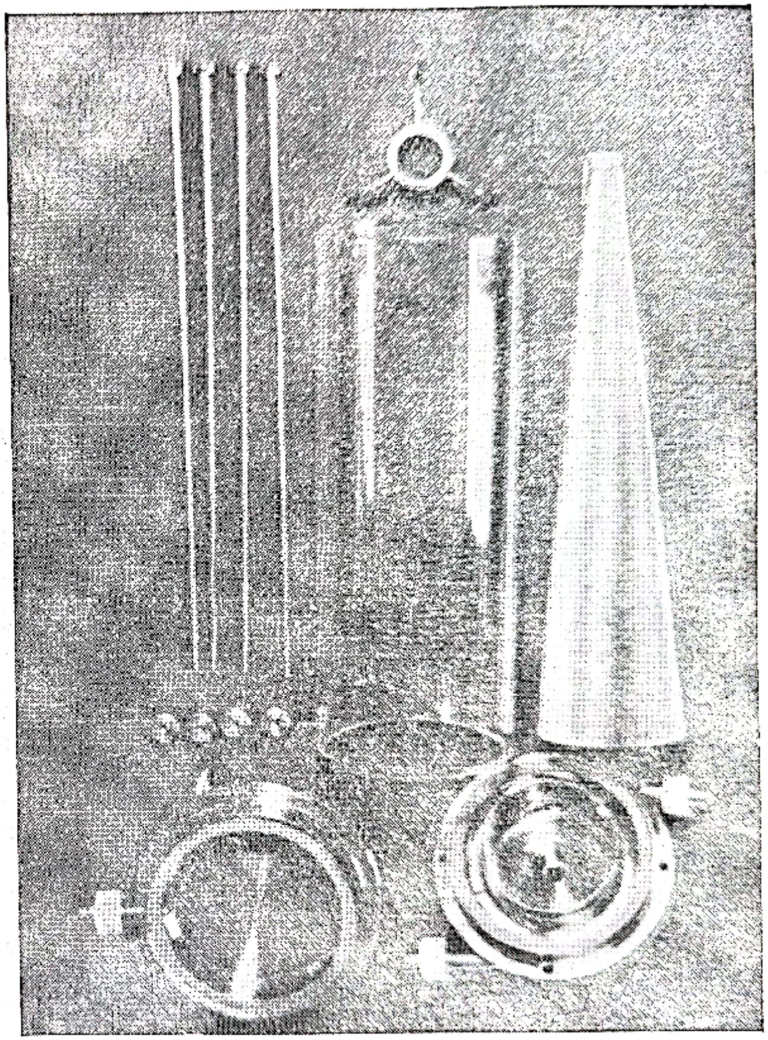


Fig. 8. — Tipul II de rezervor de aspirație-despumare-decantare (demontat).

Scanned with OKEN Scanner

Montarea se face în 4—5 minute, rezervorul şi anexele fiind sterilizate după asamblare în autoclav.

VERIFICAREA BIOLOGICĂ A SISTEMULUI DE ASPIRAŢIE

Pentru a cunoaşte performanţa sistemului nostru de aspiraţie şi recuperare am efectuat o serie de testări *in vitro* şi experimentări în cursul perfuziilor pe animal, ale căror rezultate ne-au permis apoi utilizarea în clinică a acestui sistem.

Cunoscînd diferenţa dintre funcţionarea *in vitro* (în circuit propriu) şi cea *in vivo* (în legătură cu organismul viu), am efectuat aceste testări după cum urmează :

A. Într-un număr de 24 de experienţe a fost trecută timp de 60 minute aceeaşi cantitate de sînge (2 litri) prin circuitul dispozitivului în condiţii diferite de ocluziune a pompei, de calibru al tubulaturii şi de aspiraţie a sîngelui.

Condiţiile de experimentare au fost următoarele :

a) starea de ocluzie a pompei :
— pompa neocluzivă
— pompa semiocluzivă
— pompa ocluzivă

b) calibrul tubulaturii :
— tub de tygon cu diametrul interior de 6,350 mm (1/4 ţol)
— tub de tygon cu diametrul interior de 9,525 mm (3/8 ţol)

c) modul de aspiraţie :
— aspiraţie continuă de sînge
— aspiraţie alternativă timp de 5 secunde sînge şi 5 secunde aer
— aspiraţie alternativă timp de 2 secunde sînge şi 2 secunde aer
— aspiraţie continuă de spumă.

Un debitmetru (Fischer Porter nr. II — 30), introdus în circuitul sistemului de aspiraţie, ne-a dat posibilitatea să menţinem debitul pompei la un nivel constant (1 250 ml/min).

Sîngele a fost aspirat cu canula sistemului dintr-un rezervor de depozit, a fost trecut de pompă prin rezervorul de aspiraţie, prin debitmetru şi reintrodus în rezervorul de depozit. S-a folosit sînge canin heparinat, proaspăt recoltat. Experimentul s-a desfăşurat la temperatura camerei.

S-au utilizat ca indicatori fiziologici: 1) numărul de hematii, 2) numărul de trombocite (metoda Cazal), 3) cantitatea de fibrinogen (metoda biuretului), 4) cantitatea totală de hemoglobină (metoda cianmethemoglobinei — Drabkin) şi 5) cantitatea de hemoglobină plasmatică (metoda cianmethemoglobinei — Drabkin, modificată de Shinowara).

Determinările au fost efectuate timp de o oră la intervale de 15 minute, iar rezultatele au fost exprimate în comparaţie cu probe martor, prelevate înainte de experiment din sîngele stocat.

În tabelele nr. 1—4 sînt prezentate rezultate obţinute în cursul acestor experienţe.

Scanned with OKEN Scanner

I. *Aspirația continuă de sînge* (tabelul nr. 1) a produs în timp de o oră o scădere progresivă a numărului de hematii, a numărului de trombocite și a fibrinogenului. Această scădere a fost condiționată atît de starea de ocluzie a pompei, cît și de diametrul interior al tubulaturii sistemului.

Astfel, în cazul utilizării pompei neocluzive, hematiile s-au redus cu 3% cînd s-a utilizat tubulatura cu lumenul de 6,350 mm și numai cu 0,8% cînd s-a utilizat tubulatura cu lumenul de 9,525 mm. Păstrînd aceeași ordine de prezentare, trombocitele au scăzut în primul caz cu 32,7%, iar în al doilea cu 24,2%. De asemenea pentru fibrinogen scăderea a fost respectiv de 12,9% și 8,6%.

Reiese că în timpul funcționării sistemului cu o pompă neocluzivă și cu tubulatură diferită acești 3 indicatori au o evoluție similară.

Hemoglobina totală a scăzut cu 0,2 g % în ambele circumstanțe experimentale, iar hemoglobina plasmatică a crescut cu 15 mg % cînd s-a folosit tubulatura cu diametrul interior de 6,350 mm și de asemenea cu 15 mg % cînd tubulatura a avut diametrul interior de 9,525 mm.

În cazul utilizării pompei semiocluzive, modificările indicatorilor utilizați au avut aceleași aspecte. Hematiile au scăzut cu 17,8% cînd tubulatura a avut diametrul interior mic și cu 2,4% cînd diametrul ei interior a fost mare. Trombocitele s-au redus cu 63% și respectiv cu 13,2%, iar fibrinogenul a scăzut cu 10, 5% și respectiv cu 5,6%. Hemoglobina totală s-a modificat în aceeași proporție ca și în cazul folosirii pompei neocluzive (0,2 g % scădere pentru tubulatura cu lumenul de 6,350 mm și 0,3 g % scădere pentru tubulatura cu lumenul de 9,525 mm). Hemoglobina plasmatică a crescut cu 23 mg % și respectiv cu 16 mg %, după cum calibrul tubulaturii a fost mai mic sau mai mare.

Pompa ocluzivă a determinat următoarele modificări ale indicatorilor studiați:

Hematiile au scăzut cu 2,6% în cazul folosirii tubulaturii de 6,350 mm diametru interior și cu 1,8% în cazul folosirii tubulaturii de 9,525 mm diametrul interior. Ceilalți indicatori au prezentat variații mult mai mari decît hematiile. Astfel, trombocitele au scăzut cu 54,4% și respectiv cu 40,9%, iar fibrinogenul a scăzut cu 11,9% și respectiv cu 8,5%. Hemoglobina totală a suferit o modificare identică aceleia semnalate la utilizarea pompei semiocluzive, iar hemoglobina plasmatică a crescut cu 42 mg % cînd s-a folosit tubulatura de 6,350 mm diametru interior și cu 31 mg % cînd s-a folosit tubulatura cu diametrul interior de 9,525 mm.

Din cele prezentate pînă acum reiese că în condițiile aspirației continue de sînge, pe măsură ce ocluzia pompei devine mai mare, traumatismul sîngelui este mai puternic. Acest fapt este în concordanță cu observația potrivit căreia tubulatura de calibru mic este mai traumatizantă decît acea de calibru mare. Ca posibilități de evaluare a acestui traumatism, indicatorii folosiți se deosebesc unii de alții. Hematiile s-au modificat în mod nesistematic dacă se are în vedere ocluzia pompei, dar au evidențiat diferența de calibru a tubulaturii. Trombocitele și fibrinogenul au dat aceleași indicații ca și hemoglobina plasmatică, cu singura deosebire că în timp ce aceasta din urmă a prezentat o constanță

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 1

Aspirație continuă de singe

Nr. crt.	Investigații	Ocluzia pompei*)	Martor		I—15 minute		II—30 minute		III—45 minute		IV—60 minute	
			tygon **) 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8
1	Hematii (mii/mm³)	N	5 450	5 300	5 400	5 280	5 400	5 280	5 360	5 200	5 300	5 260
		S	4 980	5 100	4 970	5 080	4 930	5 080	4 930	5 000	4 106	4 980
		O	5 100	5 350	5 080	5 340	5 010	5 280	5 000	5 260	4 970	5 245
2	Trombocite (mii/mm³)	N	260	310	255	298	245	270	205	245	175	235
		S	270	190	192	175	178	153	155	128	100	165
		O	230	240	200	213	181	190	129	165	105	142
3	Fibrinogen (g ‰)	N	6,13	6,67	6,11	6,65	5,98	6,56	5,72	6,34	5,54	6,18
		S	6,04	5,80	5,91	5,71	5,63	5,62	5,49	5,60	5,42	5,48
		O	5,91	6,12	5,90	6,00	5,82	5,92	5,58	5,70	5,21	5,61
4	Hemoglobină totală (g %)	N	14,1	15	14,1	15	1,4	15	14	15	13,9	14,8
		S	13,5	12,8	13,4	12,6	13,3	12,6	13,3	12,6	13,3	12,5
		O	14,0	16,0	14	15,9	13,9	15,8	13,8	15,7	13,8	15,7
5	Hemoglobină plasmatică (mg %)	N	3	0	5	3	10	8	16	12	18	15
		S	0	2	5	5	10	10	15	12	23	18
		O	0	5	16	15	28	22	32	30	42	36

*) N = neocluzivă; S = semiocluzivă, O = ocluzivă.
**) Diametrul interior al tubului tygon în țoli.

Scanned with OKEN Scanner

evidentă de evoluție, celelalte s-au modificat mult la trecerea pompei din stare neocluzivă în stare semiocluzivă.

II. *Aspirația alternativă — 5 secunde sînge, 5 secunde aer* (tabelul nr. 2) a determinat în general aceleași modificări în timp de o oră ale indicatorilor folosiți.

Astfel, hematiile au scăzut cînd s-a utilizat pompa neocluzivă cu 3%, diametrul interior al tubulaturii fiind 6,350 mm și cu 2% diametrul interior al tubulaturii fiind 9,525 mm. Trombocitele s-au redus cu 37% și respectiv cu 28,9%, iar cantitatea de fibrinogen cu 10% și respectiv 8%. Nu a existat nici o deosebire în modificarea hemoglobinei, nici dacă ne referim la modul de aspirație, nici dacă ne referim la diametrul tubulaturii. Cantitatea de hemoglobină plasmatică a crescut cu 46 mg % cînd s-a montat un circuit cu tubulatură avînd calibru mic și cu 32 mg % cînd tubulatura circuitului a fost mare.

Pompa semiocluzivă și circuitul cu diametrul interior de 6,350 mm au produs scăderea hematiilor cu 7,2%, a trombocitelor cu 53,1%, a fibrinogenului cu 12,1% și a hemoglobinei totale cu 0,2 g %. Creșterea hemoglobinei plasmatice a fost de 49 mg %. Aceeași pompă, utilizînd însă un circuit de calibru mai mare, a determinat scăderea hematiilor cu 5%, a trombocitelor cu 56,2%, a fibrinogenului cu 13,9% și a hemoglobinei totale cu 0,2 g%; hemoglobina plasmatică a crescut cu 37 mg %.

Pompa ocluzivă a produs următoarele modificări ale indicatorilor studiați:

Cînd tubulatura a avut diametrul de 6,350 mm, hematiile au scăzut cu 6,3%, trombocitele cu 59,7%, fibrinogenul cu 9,9% și hemoglobina totală cu 0,3 g %, în timp ce hemoglobina plasmatică a crescut cu 39 mg %.

Comparînd între ele datele obținute în cursul aspirației alternative de sînge și aer cu perioada de 5 secunde se poate vedea că modificările cele mai evidente ale indicatorilor au fost produse de pompele semiocluzivă și ocluzivă și de utilizarea circuitului cu diametrul interior de 6,350 mm. Hemoglobina plasmatică și fibrinogenul au furnizat cele mai semnificative cifre.

III. *Aspirația alternativă — 2 secunde sînge, 2 secunde aer* (tabelul nr. 3) a produs într-o oră de funcționare a sistemului de aspirație următoarele modificări:

Cînd s-a utilizat pompa neocluzivă și circuitul din tubulatură cu calibru de 6,350 mm, hematiile s-au redus cu 3,5%, trombocitele cu 47,4%, fibrinogenul cu 10,6% și hemoglobina totală cu 0,4 g %; hemoglobina plasmatică a crescut cu 58 mg %. Aceeași pompă împreună cu un circuit cu calibru de 9,525 mm a dus la scăderea hematiilor cu 2,5%, a trombocitelor cu 38,6%, a fibrinogenului cu 8,7% și a hemoglobinei totale cu 0,4 g %; hemoglobina plasmatică a crescut cu 51 mg %.

Folosind pompa semiocluzivă împreună cu circuitul cu diametru interior mic, hematiile au scăzut cu 4,1%, trombocitele cu 41,9%, fibrinogenul cu 12,1%, hemoglobina totală cu 0,6 g %; hemoglobina plasmatică a crescut cu 46 mg %. Circuitul cu lumenul mai mare împreună cu pompa semiocluzivă au produs scăderea hematiilor cu 1,6%, a trombocitelor

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 2

Aspirație alternativă: 5 secunde aer — 5 secunde singe

Nr. crt.	Investigații	Ocluzia pompei*)	Martor		I—15 minute		II—30 minute		III—145 minute		IV—60 minute	
			tygon **) 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8
1	Hematii (mii/mm³)	N	4 720	5 200	4 695	5 180	4 628	5 120	4 600	5 115	4 590	5 100
		S	5 030	4 860	5 000	4 810	4 930	4 720	4 890	4 680	4 850	4 620
		O	5 160	4 980	5 115	4 915	5 025	4 895	4 995	4 862	4 950	4 830
2	Trombocite (mii/mm³)	N	325	270	300	232	276	205	230	186	205	165
		S	290	365	245	328	208	298	176	281	154	160
		O	310	315	275	268	216	236	192	212	174	127
3	Fibrinogen (g ‰)	N	6,11	6,30	5,92	6,21	5,78	6,08	5,66	5,92	5,50	5,80
		S	5,98	5,85	5,72	5,71	5,61	5,55	6,39	5,36	5,26	5,24
		O	6,36	6,10	6,21	5,97	6,03	5,82	5,83	5,69	5,60	5,50
4	Hemoglobină totală (g %)	N	14,48	16,0	14,78	15,97	14,78	15,91	14,72	15,86	14,70	15,80
		S	15,30	15,48	15,25	15,42	15,25	15,38	15,13	15,35	15,05	15,30
		O	16,15	16,05	16,09	16,00	16,01	15,91	15,92	15,89	15,80	15,85
5	Hemoglobină plasmatică (mg %)	N	3	5	11	9	29	21	40	32	49	37
		S	2	0	15	12	36	19	43	28	51	37
		O	0	4	15	16	41	23	52	35	60	43

*) N = neocluzivă, S = semiocluzivă, O = ocluzivă.

**) Diametrul interior al tubului tygon în toli.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 3

Aspirație alternativă: 2 secunde aer — 2 secunde singe

Nr. crt.	Investigații	Ocluzia pompei *)	Martor		I—15 minute		II—30 minute		III—45 minute		IV—60 minute	
			tygon **) 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8
1	Hematii (mii/mm³)	N	4 960	5 100	4 960	5 095	4 900	5 070	4 810	5000	4 790	4 975
		S	5 280	5 210	5 260	5 200	5 220	5 175	5 210	5 162	5 170	5 130
		O	4 890	4 880	4 860	4 860	4 835	4 825	4 805	4 820	4 785	4 775
2	Trombocite (mii/mm³)	N	300	280	285	270	220	235	195	190	158	172
		S	310	285	280	260	205	220	195	173	180	160
		O	280	320	275	292	225	236	162	198	125	172
3	Fibrinogen (g ‰)	N	5,69	6,32	—	—	—	—	—	—	5,09	5,77
		S	6,31	5,90	—	—	—	—	—	—	5,55	5,18
		O	6,02	6,16	—	—	—	—	—	—	5,20	5,37
4	Hemoglobină totală (g %)	N	14,95	16,50	14,82	16,42	14,75	16,29	14,61	16,18	14,55	16,15
		S	15,85	16,25	15,81	16,11	15,68	16,02	15,46	15,86	15,30	15,75
		O	15,92	15,98	15,87	15,92	15,55	15,61	15,38	15,54	15,29	15,38
5	Hemoglobină plasmatică (mg %)	N	0	0	16	11	31	18	46	32	58	51
		S	32	0	44	21	51	39	60	46	78	60
		O	2	4	20	26	38	30	53	41	69	65

*) N = neocluzivă, S = semiocluzivă, O = ocluzivă.
**) Diametrul interior al tubului tygon în țoli

Scanned with OKEN Scanner

cu 43,9%, a fibrinogenului cu 12,2% şi a hemoglobinei totale cu 0,5 g %, în timp ce hemoglobina plasmatică a crescut cu 60 mg %.

Pompa ocluzivă în prima variantă experimentală (tygon — 6,350 mm) a determinat scăderea hematiilor cu 2,2%, a trombocitelor cu 55,4% a fibrinogenului cu 13,6% şi a hemoglobinei totale cu 0,6 g %, în timp, ce hemoglobina plasmatică a crescut cu 67 mg %. În a doua variantă experimentală (tygon — 9,525 mm) hematiile au scăzut cu 2,2%, trombocitele cu 46,3%, fibrinogenul cu 17,7% şi hemoglobina totală cu 0,6 g%; hemoglobina plasmatică a crescut cu 63 mg %.

O aprecierea comparativă a acestor date arată că alternanţa aspiraţiei de sînge la o perioadă de 2 secunde produce o alterare mai profundă a indicatorilor folosiţi, atunci cînd se utilizează pompe semiocluzive sau ocluzive. Cu excepţia hemoglobinei plasmatice la care se păstrează diferenţa menţionată mai sus între efectele utilizării tubulaturii cu lumen de 6,350 mm şi acelea ale tubulaturii cu lumen de 9,525 mm, ceilalţi indicatori suferă modificări variabile, nesistematizate.

IV. *Aspiraţia continuă de spumă* (tabelul nr. 4) a produs următoarele modificări ale parametrilor studiaţi:

Pompa neocluzivă cu circuitul din tubulatură cu lumen mic a produs scăderea hematiilor cu 11,6%, a trombocitelor cu 44,1%, a fibrinogenului cu 10,7% şi a hemoglobinei totale cu 0,6 g %; hemoglobina plasmatică a crescut cu 112 mg %. Aceeaşi pompă, dar cu celălalt circuit în sistem a determinat o scădere a hematiilor de 3,93%, a trombocitelor de 43,1%, a fibrinogenului de 13,4% şi a hemoglobinei totale de 0,5 g %; hemoglobina plasmatică a crescut cu 94 mg %.

Pompa semiocluzivă cu circuit de tygon cu lumen de 6,350 mm a dus la o scădere a hematiilor de 2,4%, a trombocitelor de 45%, a fibrinogenului de 10,2% şi a hemoglobinei totale de 0,6 g %; hemoglobina plasmatică a crescut cu 114 mg %. Folosind un circuit din tubulatură cu diametru interior de 9,525 mm, modificările obţinute au fost: scăderea hematiilor cu 2,95%, a trombocitelor cu 40,4%, a fibrinogenului cu 9,7% şi a hemoglobinei totale cu 0,6 g %, precum şi o creştere a hemoglobinei plasmatice cu 108 mg %.

Pompa ocluzivă cu primul circuit în sistem a determinat o scădere a hematiilor de 3,2%, a trombocitelor de 51,9%, a fibrinogenului de 16,2% şi a hemoglobinei totale de 0,7 g %; hemoglobina plasmatică a crescut cu 142 mg%. Aceeaşi pompă cu al doilea circuit în sistem a produs scăderea hematiilor cu 1,8%, a trombocitelor cu 46,8%, a fibrinogenului cu 12,3% şi a hemoglobinei totale cu 0,50 g%; hemoglobina plasmatică a crescut cu 126 mg %.

Şi din comparaţia acestor date reiese că traumatismul sanguin produs de pompele semiocluzivă şi ocluzivă, precum şi de tubulatura cu lumen redus este mai puternic decît în cazul folosirii unei pompe neocluzive şi a unei tubulaturi cu lumen mai mare.

În figura 9 este redată relaţia dintre nivelul hemoglobinei plasmatice şi parametrii tehnici esenţiali ai sistemului de aspiraţie din cardiotomie.

B. Urmărirea acelorași indicatori în cursul a 35 de perfuzii totale experimentale în condiţii de normotermie (36°C) şi 57 de perfuzii totale

Tabelul nr. 4

Aspirație continuă de spumă

Nr. crt.	Investigații	Ocluzia pompei *)	Martor		I—15 minute		II—30 minute		III—45 minute		IV—60 minute	
			tygon **) 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8	tygon 1/4	tygon 3/8	tygon 1/3	tygon 3/8
1	Hematii (mii/mm³)	N	4 850	5 320	4 660	5 300	4 500	5 270	4 320	5 220	4 290	5 110
		S	4 910	5 100	4 892	5 020	4 831	4 980	4 798	4 966	4 766	4 950
		O	5 120	5 210	5 090	5 195	5 045	5 145	5 005	5 100	4 960	5 068
2	Trombocite (mii/mm³)	N	320	290	308	285	280	236	228	205	179	165
		S	360	285	325	260	282	232	212	200	198	170
		O	270	265	252	221	223	199	194	163	131	141
3	Fibrinogen (g ‰)	N	6,02	5,38	5,90	5,22	5,67	5,12	5,55	4,98	5,38	4,77
		S	6,53	6,42	6,39	6,32	6,19	6,18	6,02	5,91	5,87	5,80
		O	6,12	5,87	5,97	5,80	5,61	5,49	5,28	5,31	5,13	5,16
4	Hemoglobină totală (g %)	N	15,1	16,0	14,9	15,85	14,8	15,80	14,60	15,50	14,5	15,50
		S	14,20	14,90	14,10	14,80	14,10	14,65	13,9	14,60	13,58	14,50
		O	15,0	15,30	14,8	15,20	14,7	15,00	14,5	14,95	14,32	14,80
5	Hemoglobină plasmatică (mg %)	N	0	8	28	20	62	49	91	74	112	102
		S	5	0	21	18	59	52	87	79	119	108
		O	2	3	32	24	68	59	103	86	142	128

*) N = neocluzivă, S = semiocluzivă, O = cc'uzivă.
**) Diametrul interior al tubului tygon în țoli.

Scanned with OKEN Scanner

în hipotermie profundă (6—8°C) a furnizat o serie de date cu semnificaţie asemănătoare.

Pentru experimentare *in vivo* s-a folosit ca volum de umplere o cantitate de sînge de 3 litri, la care s-a adăugat cantitatea de sînge din animal (aceasta se poate calcula din tabele).

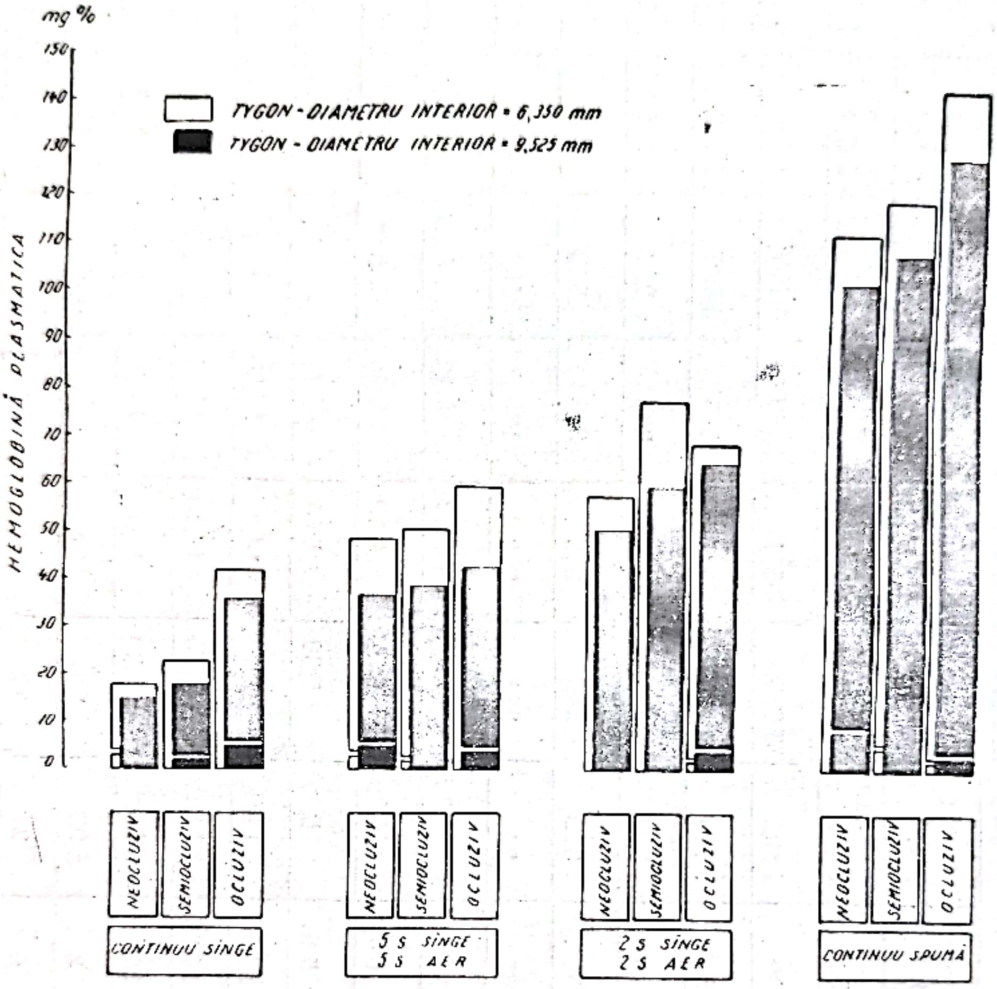


Fig. 9. — Relaţia dintre nivelul hemoglobinei plasmatice şi parametrii tehnici esenţiali ai sistemului de aspiraţie (după o oră de funcţionare).

Debitul de perfuzie a fost egal cu debitul cardiac bazal şi anume: 1 800 ml/min, 1950 ml/min şi 2100 ml/min pentru cîini de 20, 25 şi 30 Kg greutate.

Debitul aspiraţiei din cardiotomie a variat între 10 şi 15% din debitul pompei în normotermie şi între 10 şi 30% din acelaşi debit în hipotermie profundă, iar durata perfuziei a fost de 30—108 minute în primul caz şi 35—70 minute (cu un stop circulator total de 45—65 minute) în al doilea caz.

Indicatorii folosiţi s-au modificat în cursul acestor experienţe după cum urmează:

Hematiile au scăzut în general cu aproximativ 22 000/mm³/min, suferind însă în unele etape ale intervenţiei variaţii legate de extravazarea

plasmei sau stocajului sîngelui în diverse teritorii ale patului vascular (teritoriul portal).

Trombocitele au scăzut cu o medie orară de 79 000/mm^3. Numărul de trombocite a avut o evoluție asemănătoare într-o mare măsură atît în experimentele *in vivo* cît și în experimentele *in vitro*.

Fibrinogenul a scăzut în general în perfuziile cu durată mai mare de 20—30 minute; scăderea sa a variat mult de la caz la caz, dar în medie a fost de 23,6%. În experiențele *in vivo* scăderea fibrinogenului nu este numai consecința traumatismului produs de trecerea sîngelui prin circuitul biologic al aparatului pompe-oxigenator, ci și a activării în grade diferite a factorilor fibrinolitici.

Hemoglobina totală a scăzut cu o medie orară de 0,9 g%, iar hemoglobina plasmatică a crescut în medie cu 61,80 mg % într-o oră. Modificarea nivelului concentrației plasmatice a hemoglobinei nu a avut un curs sistematizat, decît în primele 20 minute de by-pass cardio-pulmonar total (ritm de producere 2 mg %/min).

Reducerea hemoglobinei totale într-un ritm mai accelerat și creșterea hemoglobinei plasmatice cu o medie orară mai mică în experiențele *in vivo* nu dă indicații reale asupra traumatismului produs de circuitul biologic al aparatului pompe-oxigenator, dat fiind că organismul epurează plasma de hemoglobină, fixînd-o în țesutul reticulo-histiocitar, eliminînd-o prin rinichi și catabolizînd-o intravascular (methemoglobină, porfirină etc.).

Comportamentul postoperator al animalelor a fost normal; nu au existat semne de alterații neurologice la nici unul dintre supraviețuitorii de lungă durată.

Acidoza postperfuzională s-a corectat spontan la majoritatea animalelor după 6—12 ore și în general nu a constituit o problemă majoră de reanimare.

Menționăm că aprecierea eficienței unui circuit biologic dintr-un aparat de perfuzie artificială nu se poate face decît în experiențe *in vitro*. Introducerea unui organism în circuit determină prin reacțiile fiziologice de apărare corectarea tulburărilor pe care le produce funcționarea aparatului.

CONCLUZII

Sistemul de aspirație din cardiotomie prezentat îndeplinește o serie de condiții esențiale pentru eficiența unui asemenea dispozitiv:

— aspiră cantități de sînge variabile între 0 și 3 000 ml/min;

— se manipulează, se reglează, se curăță, se asamblează și se sterilizează cu ușurință;

— necesită o cantitate de sînge mică pentru umplere;

— datorită unei linii de aspirație lentă (3—5 mm Hg), sistemul poate lucra eficient și în situația unei compresiuni neocluzive sau semiocluzive a pompei;

—dispune de conexiuni care permit ca, în funcție de necesitățile chirurgicale, aspirația sîngelui din cardiotomie sau din atriul stîng să poată fi puse în funcțiune și reglate instantaneu;

Scanned with OKEN Scanner

— experienţe efectuate *in vitro* şi *in vivo* (în totalitate 116 experienţe) şi utilizarea lui clinică au arătat că sistemul de aspiraţie este foarte puţin traumatizant pentru elementele figurate sanguine şi alţi factori hematologici.

Dat fiind că aspiraţia continuă de spumă este mai traumatizantă decît aspiraţia continuă de sînge, o manipulare intraoperatorie corectă măreşte eficienţa dispozitivului.

BIBLIOGRAFIE

1. CAHILI J. J., Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs, 1959 vol. V, p. 224.
2. DONALD E., HARSHBARGER H. G. a. KIRKLIN J. W., Ann. Surg., 1956, vol. 144, nr. 2, p. 223.
3. GOLLAN FR., *Physiology of Cardiac Surgery*, Springfield Ill., Ed. Ch. C. Thomas, 1959, p. 52.
4. IONESCU L., IONESCU M., PĂUŞESCU E. şi PROINOV FR., *Aspecte tehnice în circulaţia extracorporeală*, acest volum, p. 97.
5. IONESCU M. a. IONESCU L., Minnesota J. Surg., 1959, t. 30, p. 212.
6. LILLEHEI C. W. a. DEWALL R. A., Postgrad. Med., 1958, vol. 23, nr. 5, p. 561.
7. MARINESCU V. şi IONESCU M., în *Probleme de actualitate în medicină*, Bucureşti, Ed. medicală, 1960, p. 243.

Scanned with OKEN Scanner

VII MODIFICĂRI ALE BALANȚEI ANION-CATION ÎN CURSUL CIRCULAȚIEI EXTRACORPOREALE ÎN NORMOTERMIE

Exacustodian Păușescu
Marian Ionescu
Alice Rădulescu
Ludovic Ionescu *)

Una din problemele majore ridicate de utilizarea circulației extracorporeale este acidoza postoperatorie. Această tulburare a suscitat interesul a numeroși cercetători, pe de o parte pentru semnificația sa fiziopatologică, iar pe de alta pentru necesitatea de a se stabili metodele cele mai eficace de control, prevenire și corectare.

Babskaia și Pogosova (1), Bigelow (4), Iiha și Prohalzka (11), Kascevskaia (13), Melrose (22) și Osborn (24) au subliniat faptul că o întrerupere temporară a circulației, chiar pentru cîteva minute, la fel ca și o perfuzie cu debite reduse față de debitul cardiac bazal, atrage după sine o perturbare gravă a metabolismului cu creșterea consecutivă a acizilor organici în sînge (acid piruvic, acid lactic), a anionilor fosfat și sulfat și cu scăderea rezervei alcaline.

Aceste observații confirmă și explică datele altor autori (8), (12), (25), care au arătat că acidoza produsă de by-pass-ul cardio-pulmonar total este mai severă după perfuziile efectuate cu un debit sanguin mic (sub 80 ml/kg/min la copii și sub 45 ml/kg/min la adulți), decît după perfuziile cu debit mare.

Problema balanței acid-bază în cursul circulației extracorporeale prezintă însă implicații mai largi decît în alte condiții patologice (cum ar fi anestezia, traumatismul chirurgical), pentru că maniabilitatea bioxidului de carbon este diferită în acest caz, pentru că debitul de perfuzie a țesuturilor se reglează în alt mod și pentru că trecerea sîngelui prin circuitul biologic al aparatului afectează profund integritatea funcțională a sistemelor de tamponare ale hemoglobinei.

Dacă asupra primelor aspecte menționate, după datele pe care le deținem, există în literatură numeroase referințe, atît din domeniul experimental, cît și din cel clinic (1), (2), (7), (8), (9), (19), (30), (31), asupra

*) Asistență tehnică: Rodica Florescu.

Scanned with OKEN Scanner

celui de-al doilea aspect nu s-a insistat. Hemoliza semnalată în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total a fost studiată, într-adevăr, dar numai ca indicator al traumatismului sanguin produs de utilizarea aparatelor pompe-oxigenator. Relația cauzală dintre pH și hemoliză, atunci cînd se menționează în literatură, este limitată la influența unilaterală a pH-ului asupra modificării rezistenței globulare.

Se știe însă că sistemele tampon HHb/KHb și $HbO_2/KHbO_2$ au o mare importanță în menținerea pH-ului la valori normale. Unii autori acordă hemoglobinei un rol protector egal — dacă nu chiar mai mare — cu acela al sistemului $HHCO_3/NaHCO_3$ (Bland, 1958).

Dar capacitatea de fixare a oxigenului de către hemoglobina eliberată din globulul roșu este diferită de a sîngelui total, nehemolizat și, deci, și capacitatea de tamponare a sistemelor hemoglobinice este modificată. De aceea ne-am propus ca în studiul balanței acid-bază din cursul circulației extracorporeale să ținem seamă și de acest aspect.

Scopul acestei lucrări a fost pe de o parte de a prezenta experiența și punctul nostru de vedere asupra modificării balanței anion-cation în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total și în perioada imediat următoare și, pe de alta, de a verifica particularitățile funcționale ale aparatului inimă-plămîn artificial pe care-l utilizăm.

De altfel, cercetările numeroase în această problemă efectuate de alți autori, au avut același scop și sînt justificate de faptul că în ultimul timp au apărut numeroase asemenea aparate, mai mult sau mai puțin modificate în comparație cu tipurile inițiale (3), (5), (6), (10), (14), (15), (16), (18), (29) și că, utilizînd circulația extracorporeală, ca suport în chirurgia pe inimă deschisă, apar multe și variate probleme.

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele au fost efectuate pe un număr de 22 cîini, sub anestezie generală (morfină — evipan sodic — succinilcolină) și intubație traheală (oxigen), perfuzați cu ajutorul unui aparat pompe-oxigenator, cu sînge la 36—36°5 C pe o durată de timp de 30—101 minute. Aparatul inimă-plămîn artificial utilizat a fost prezentat în alte lucrări (20) (21).

Debitul de perfuzie a oscilat foarte puțin în jurul cifrelor debitului cardiac bazal, iar debitul de gaz din oxigenator a fost de 12—20 litri/minut, proporțiile amestecului gazos fiind 98,5% oxigen și 1,5% bioxid de carbon. Astfel s-a realizat în linia arterială a aparatului o oxigenare de 95—100% (presiunea parțială a oxigenului de 135—280 mm Hg). În sîngele venos amestecat saturația cu oxigen a fost de regulă peste 65%.

Determinarea pH-ului s-a efectuat electrometric cu aparatul sovietic LP 5 în probă de sînge și/sau plasmă, prelucrate sub oleu de parafină. S-a utilizat un lanț de electrozi constituit dintr-un electrod de sticlă și un electrod de calomel. Toate determinările pH-ului au fost făcute la temperatura camerii și au fost corectate pentru temperatura de 35°C, conform formulei lui Rosenthal (26).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru determinarea conținutului în bioxid de carbon al sîngelui s-a utilizat fie aparatul manometric (majoritatea determinărilor), fie aparatul volumetric van Slyke (un număr redus de determinări). Dacă se ține seama de erorile inerente, stabilite pentru fiecare aparat, dinamica valorilor CO_2 sanguin în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total a fost în general aceeași, indiferent de metoda utilizată.

S-au mai folosit ca indicatori ai balanței anion-cation, sodiul plasmatic (metoda fotometriei cu flacără și metoda colorimetrică Balint-Kapdebo), potasiul plasmatic (metoda fotometriei cu flacără), clorul plasmatic (metoda Mohr și metoda Levinson), fosforul anorganic din plasmă (metoda colorimetrică Fiske-Subbarow) și acidul lactic sanguin (metoda colorimetrică van Slyke-Salkowski). Diferitele metode utilizate pentru determinarea sodiului și clorului plasmatic au furnizat cifre comparabile.

Pentru determinările cantitative efectuate prin metoda fotometriei cu flacără, s-a întrebuințat un fotometru cu flacără Zeiss, iar pentru determinările colorimetrice un colorimetru Beckman model C și un spectrofotometru Baush-Lomb, Spectronic 20.

Momentele recoltării probelor de sînge au fost: preanestezia (I), sînge colectat (II), înainte de inducerea stopului cardiac electiv (III), la sfîrșitul stopului cardiac electiv (IV), la sfîrșitul by-pass-ului cardio-pulmonar (V) și postoperator (VI).

REZULTATE

1. *Modificările pH-ului și ale bicarbonatului sanguin*. În general, în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total, pH-ul sanguin a scăzut. Însă, dat fiind că sîngele colectat a prezentat un pH în alcaloză, această scădere a evoluat deasupra valorilor normale. Numai în 9 dintre cazurile noastre, perfuzia întregului organism s-a încheiat în acidoză evidentă. Dintre acestea, la 4 cazuri, pH-ul sanguin a coborît sub 7,20.

Următoarele date din tabelul nr. 1, în care sînt cuprinse valorile pH-ului și ale conținutului sanguin în bicarbonat, par a avea o semnificație deosebită.

a) Stocajul sîngelui a determinat deplasarea echilibrului anion-cation către alcalinitate cu o cifră medie de 0,20 unități. Concomitent bicarbonatul sanguin a scăzut (exceptînd 3 cazuri) cu 3,05 mEq/l.

b) În perioada by-pass-ului cardio-pulmonar total, scăderea pH-ului s-a însoțit de o reducere proporțională a bicarbonatului. Astfel, scăderea medie a pH-ului a fost de 0,30 unități la sfîrșitul perfuziilor efectuate (dintre care 50,9% au avut o durată mai mare de 60 minute), iar reducerea medie a bicarbonatului a fost de 7,93 mEq/l (limitele de variație fiind cuprinse între 0,97 și 13,25 mEq/l). Numai în două cazuri (experiențele nr. 6 și 11), s-a înregistrat o ușoară creștere a bicarbonatului sanguin (respectiv cu 0,33 și 3,99 m Eq/l), după aproximativ 70 minute de perfuzie.

c) Postoperator, s-a evidențiat tendința precoce de stabilizare sau refacere a nivelului bicarbonatului sanguin, însoțită însă de o scădere continuă a pH-ului. La 3—4 ore după perfuzia totală a organismului s-a înregistrat pH-ul cel mai scăzut (fig. 1).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul

Valorile pH-ului și bicarbonatului sanguin în cursul perfuziei

Nr. exp.	Durata perfuziei (minute)	Debitul mediu de perfuzie (ml/kg/min)	Hemoglobina plasmatică (mg/100 ml singe)	I		II		III	
				pH 38°C	CO_3 HNa mEq/l	pH 38°C	CO_3 HNa mEq/l	pH 38°C	CO_3 HNa mEq/l
1	38	63,2	80	7,55	27,33	7,50	26,88	7,37	18,79
2	55	74,0	200	7,35	24,26	7,75	25,76	—	—
3	101	118,0	240	7,30	24,17	7,50	23,28	—	—
4	55	71,0	140	7,40	24,90	7,65	26,41	7,30	19,65
5	95	80,7	60	7,40	25,25	7,65	18,70	—	—
6	65	68,1	149	7,25	21,88	7,45	14,85	—	—
7	60	75,2	121	7,25	22,94	7,60	21,43	7,30	19,91
8	70	82,0	105	7,30	22,75	7,50	21,10	7,50	18,85
9	61	92,5	106	7,30	24,95	7,40	25,24	7,50	15,05
10	61	82,2	108	7,35	24,50	7,60	—	7,50	—
11	71	110,7	205	7,40	24,19	7,40	21,28	7,40	10,94
12	28	65,0	—	7,40	28,11	7,60	20,37	7,60	20,10
13	50	75,0	100	7,40	27,12	7,65	25,15	7,60	19,29
14	33	70,0	80	7,30	25,95	7,40	22,46	7,25	19,51
15	95	65,5	—	7,25	22,80	7,75	—	7,50	—
16	64	75,0	196	7,35	26,19	7,60	24,17	7,60	20,66
17	10	50,0	28	7,39	26,10	7,50	24,88	7,35	23,91
18	55	72,0	144	7,40	27,82	7,40	26,67	7,60	27,05
19	71	86,4	108	7,40	26,95	7,70	—	7,50	—
20	61	84,1	116	7,35	26,60	7,70	19,60	7,40	18,33
21	37	90,2	84	7,40	24,88	7,60	—	7,40	—
22	67	64,0	80	7,40	27,13	7,50	25,99	7,50	23,80

Scanned with OKEN Scanner

nr. 1

totale a organismului în normotermie

IV		V		VI					
				0—1 oră		1—3 ore		3—5 ore	
pH 38°C	CO_3 HNa mEq/l	pH 38°C	CO_3 HNa mEq/l	pH 38°C	CO_3 HNa mEq/l	pH 38°C	CO_3 HNa mEq/l	pH 38°C	CO_3 HNa mEq/l
—	—	7,18	13,47	7,10	10,65	—	—	—	—
7,25	20,48	7,15	14,29	—	—	7,20	16,15	—	—
7,25	11,49	7,20	10,76	—	—	7,10	13,44	—	—
—	—	7,25	18,85	—	—	—	—	7,15	16,62
7,35	16,28	7,45	17,00	7,25	19,70	—	—	—	—
7,20	19,40	7,10	15,18	7,15	16,05	—	—	—	—
7,35	18,00	7,30	17,50	—	—	—	—	7,25	14,78
7,60	14,63	7,50	15,42	—	—	—	—	7,30	15,72
7,50	17,61	7,40	16,64	—	—	—	—	—	—
7,50	—	7,30	—	—	—	—	—	—	—
7,30	14,54	7,50	25,27	7,35	20,66	7,28	19,08	7,30	19,95
7,40	16,22	7,25	10,16	—	—	7,20	13,77	—	—
7,55	19,47	7,35	11,90	—	—	7,30	10,86	7,20	13,03
—	—	7,20	13,20	—	—	—	—	—	—
7,35	—	7,20	—	7,20	—	7,15	—	—	—
—	—	7,30	14,12	7,30	16,71	7,15	16,10	7,20	17,25
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7,40	21,78	7,25	18,22	—	—	—	—	—	—
7,40	—	7,30	19,76	7,15	16,62	7,10	16,79	7,15	—
7,30	17,49	7,25	16,10	7,20	14,35	7,20	—	7,25	16,22
7,25	—	7,20	9,74	—	—	—	—	—	—
7,45	23,15	7,50	20,60	7,35	20,06	—	—	7,30	18,75

Scanned with OKEN Scanner

A existat o corelație evidentă între durata by-pass-ului cardio-pulmonar total și gravitatea dezechilibrului anion-cation (fig. 1). De asemenea, datele noastre arată că perfuzia totală a organismului cu debite sub 80 ml/kg corp/minut a produs o scădere mai accentuată a pH-ului și bicarbonatului sanguin decît perfuzia cu debite situate deasupra acestei

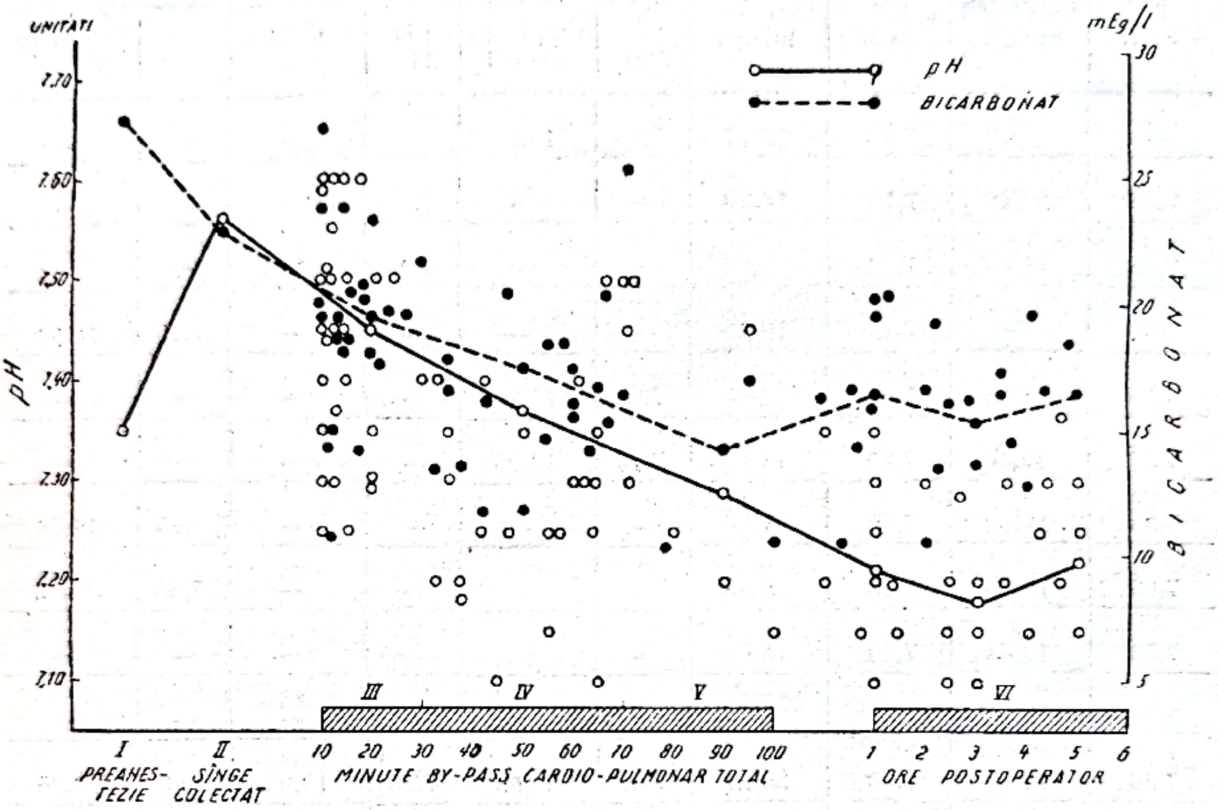


Fig. 1. — Evoluția pH-ului și a bicarbonatului sanguin în cursul perfuziei totale a organismului cu un aparat pompe-oxigenator.

cifre. În cursul perfuziilor cu debite subliminare s-a observat apariția unui decalaj mare între scăderea pH-ului și reducerea bicarbonatului sanguin; pH-ul a scăzut într-o măsură mai mică în comparație cu bicarbonatul (fig. 2, A).

Relația dintre dezechilibrul anion-cation și gradul hemolizei produse de traumatizarea sîngelui în urma trecerii sale prin circuitul biologic al aparatului inimă-plămîn artificial pare a avea un caracter particular. S-a observat că pH-ul a scăzut proporțional cu creșterea hemoglobinei libere din plasmă și că bicarbonatul sanguin, în loc să aibă o evoluție similară, s-a modificat în mod nesemnificativ. Astfel, indiferent de durata perfuziei și de debitul de perfuzie, pH-ul sanguin a scăzut cu 0,10 cînd hemoglobina plasmatică a fost de 50—100 mg/100 ml și cu 0,40, cînd hemoglobina plasmatică a fost de 200—250 mg/100 ml; bicarbonatul sanguin a scăzut cu 7,32 mEq/l, cînd hemoglobina plasmatică a fost de 50—100 mg/100 ml și numai cu 6,23 mEq/l, cînd hemoglobina plasmatică a fost de 200—250 mg/100 ml (fig. 2, B).

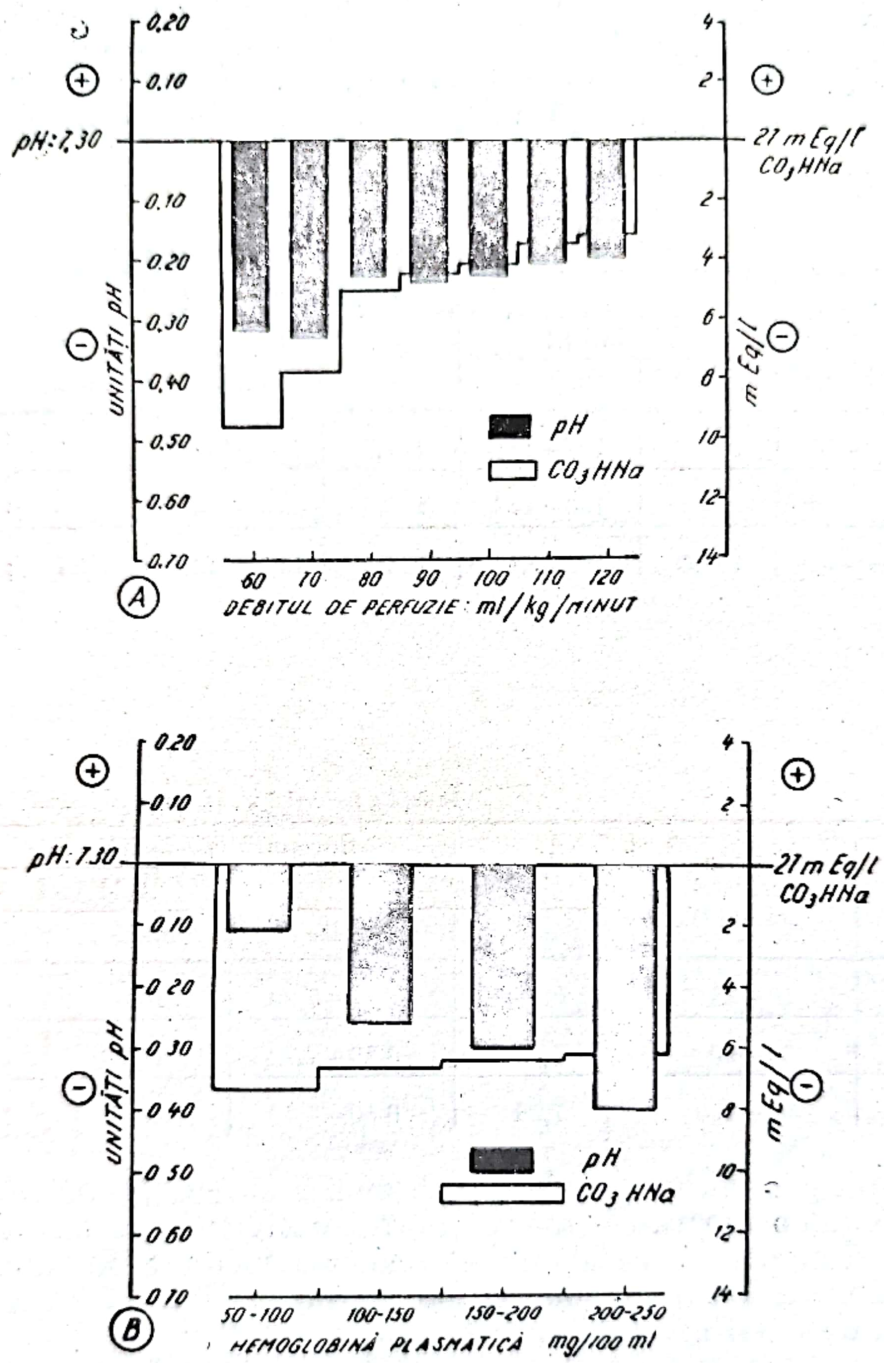


Fig. 2. — Influența debitului de perfuzie (*A*) și a intensității hemolizei (*B*) asupra nivelului pH-ului și al bicarbonatului sanguin.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Variațiile clorului, sodiului și potasiului plasmatic.* În cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total nivelul clorului și sodiului plasmatic a scăzut, în timp ce potasemia a crescut.

Dintre acești 3 electroliți, clorul este singurul care a avut o evoluție absolut constantă; el a scăzut în medie cu 3,5 mEq/l în perfuziile cu durata scurtă (sub 30 minute), cu 3,6 mEq/l în cele care au durat 30—60 minute și cu 5,5 mEq/l în perfuziile de durată lungă (60 — 100 minute).

Tabelul

Variațiile clorului, sodiului și potasiului din plasmă în cursul

Numărul de cazuri	Durata perfuziei (minute)	Începutul perfuziei					
		Clor-mEq/l		Sodiu-mEq/l		Potasiu-mEq/l	
		medie	limite	medie	limite	medie	limite
2	10—30	109	107—111	141,7	140--142,2	3,5	3,2—3,8
8	30—60	107	100—112	140,5	136—145	4,6	3,7—5,0
12	60—100	107,5	105—114	144,0	138—152,5	4,4	3,7—5,2

Tabelul

Variațiile fosforului anorganic și ale acidului lactic din plasmă

Numărul de cazuri	Durata perfuziei (minute)	Începutul perfuziei			
		Fosfor — mg %		Acid lactic — mg %	
		medie	limite	medie	limite
2	10—30	6,90	6,60—7,20	18,07	17,10—19,04
8	30—60	7,02	6,80—7,72	15,43	13,50—20,50
12	60—100	7,25	6,80—8,40	12,33	10,35—19,50

Sodiul plasmatic s-a redus de asemenea cu excepția a 2 cazuri, cînd s-a înregistrat o ușoară creștere de aproximativ 2—3 mEq/l. Introducînd în calcul și aceste cazuri aberante, scăderea medie a sodiului plasmatic a fost de 2 m Eq/l după 30 minute de perfuzie, de 6 mEq/l după 30—60 minute și de 8 mEq/l după 60—100 minute.

Potasiul plasmatic a crescut în 17 cazuri, a scăzut în 4 cazuri, iar într-un caz a rămas neschimbat. Variațiile potasemiei din cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total, exprimate în cifre medii, nu au depășit valorile de + 0,6 mEq/l și — 0,1 mEq/l.

În tabelul nr. 2 sînt cuprinse atît valorile medii, cît și limitele de variație ale clorului, sodiului și potasiului din plasmă în cursul perfuziei totale a organismului.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Variațiile fosforului anorganic și ale acidului lactic.* Dacă acidul lactic s-a modificat în mod evident în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total, fosforul anorganic a prezentat modificări nesistematizate.

Astfel, în 14 experiențe, fosforul anorganic a crescut în medie cu 0,25 — 0,40 mg %, iar în celelalte 8 experiențe, a scăzut cu 0,14 mg %. Nu se poate stabili nici o corelație între variațiile fosforului anorganic din plasmă și durata perfuziei totale a organismului.

nr. 2

perfuziei totale a organismului în normotermie

Sfîrșitul perfuziei					
Clor-mEq/l		Sodiu-mEq/l		Potasiu-mEq/l	
medie	limite	medie	limite	medie	limite
105,5	103—104	139,7	139,7—140,4	3,9	3,5—4,3
103,4	103—110	134,5	131,0—188,5	4.5	4,2—5,6
102,0	98—110	136,0	130,0—141,0	5,0	4,5—5,4

nr. 3

în cursul perfuziei totale a organismului în normoterapie

Sfîrșitul perfuziei			
Fosfor — mg %		Acid lactic — mg%	
medie	limite	medie	limite
7,15	5,30—8,00	20,25	18,00—22,50
6,88	6,40—7,30	17,69	13,50—20,70
7,65	7,00—7,90	19,07	13,00—22,10

Creșterea medie a acidului lactic nu a înregistrat valori mult diferite în cursul perfuziilor totale ale organismului care nu au depășit 60 minute (2,18 mg % în perfuziile cu durată de 10—30 minute și 2,26 mg% în perfuziile cu durată de 30—60 minute). În schimb, creșterea medie a acidului lactic a fost de 6,74 mg % în perfuziile cu o durată mai mare de 60 minute (tabelul nr. 3). Nu s-a observat în nici un experiment scăderea acidului lactic în cursul perfuziei totale a organismului.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Datele obținute în cercetările prezentate atestă observațiile a numeroși autori care au semnalat apariția unui dezechilibru în balanța anion-cation în favoarea instalării unei acidoze metabolice.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, scăderea medie a pH-ului în perfuziile totale ale organismului, care au durat aproximativ 60 minute, a fost în experimentele noastre de 0,30 unități.

Severitatea modificărilor echilibrului acid-bază în acest caz, pare a fi mai însemnată la cîine decît la om. Datele noastre se deosebesc de acelea raportate de Ito (12), care a găsit după perfuzia totală a organismului la om o scădere a pH-ului de 0,17 unități, sau acelea semnalate de Baer (2), care a constatat o scădere a pH-ului de 0,08 unități în aceleași condiții.

Reducerea concomitentă, provizorie, a bicarbonatului sanguin (în medie 7,93 mEq/l), în timpul by-pass-ului cardio-pulmonar total, nu poate avea altă semnificație decît aceea a captării bazei sale de către substanțe cu caracter anionoidic mai pronunțat decît acidul carbonic. O a doua eventualitate, adică eliminarea crescută de bioxid de carbon, este greu de admis în această împrejurare, deoarece plămînul este neventilat, iar în oxigenator se administrează în mod deliberat un amestec gazos cu 1,5 — 2,0% bioxid de carbon.

Babskaia și Pogosova (1), lucrînd cu un aparat de perfuzie al cărui oxigenator era construit pe alte principii, au observat că valorile pH-ului în perioada by-pass-ului cardio-pulmonar total sînt determinate în primul rînd de îndepărtarea insuficient de rapidă a bioxidului de carbon din sînge și au ajuns la concluzia că aceste valori ne permit să apreciem doar viteza schimburilor gazoase, nu și acumularea de acizi ficși. Valoarea observației acestor autori este însă limitată la aparatul cu care au lucrat.

Analizînd datele noastre, obținute cu un oxigenator eficient în care s-a determinat eliminarea bioxidului de carbon cu ajutorul unui capnograf, am ajuns la concluzia că pH-ul sanguin se poate deplasa către acidoză în mod evident chiar în condițiile unei scăderi însemnate a bioxidului de carbon din sînge.

Se știe că, folosind formula Henderson-Hasselbach, se poate calcula tensiunea bioxidului de carbon pe baza valorii pH-ului și a conținutului în bicarbonat sanguin. Un exemplu oarecare din experiențele efectuate de noi, la care vom aplica acest calcul, arată următoarele :

— Experiența nr. 2 (tabelul nr. 1)

a) înainte de perfuzie : pH — 7,35
CO_3HNa — 24,26 mEq/l

b) după 55 minute de perfuzie : pH — 7,15
CO_3HNA — 14,29 mEq/l

Aplicînd formula :

$$p\,CO_2 = \frac{CO_2 \text{ total}}{0{,}03\,(10^{pH-pK} + 1)}$$

vom obține :

a) $$p\,CO_2 = \frac{24{,}26}{0{,}03\,(10^{7{,}35-6{,}1} + 1)} = \frac{24{,}26}{0{,}03\,(10^{1{,}25} + 1)} = 43{,}5 \text{ mm Hg}$$

b) $$p\,CO_2 = \frac{14{,}29}{0{,}03\,(10^{7{,}15-6{,}1} + 1)} = \frac{14{,}29}{0{,}03\,(10^{1{,}05} + 1)} = 38{,}3 \text{ mm Hg}$$

Reiese, deci, că în acest caz creşterea presiunii parțiale a bioxidului de carbon în plasma arterială nu a contribuit la scăderea pH-ului din cursul perfuziei totale a organismului; contribuția cea mai însemnată la producerea acidozei pare a reveni acumulării de metaboliți acizi, care fixează rezerva de baze din tampoanele sanguine. De altfel, dacă s-ar produce o retenție de bioxid de carbon în organism, în afara unei competiții pentru baze între acest gaz şi metaboliții acizii, ar trebui ca bicarbonatul sanguin să crească, fapt neîntîlnit în cazul utilizării oxigenatoarelor cu discuri şi cu atît mai mult în cazul utilizării oxigenatoarelor cu coloană de înspumare.

Concluzia privind apariția unei acidoze predominant „metabolică" în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total a reieşit şi din lucrările altor autori (2), (7), (8), (10), (15), (16), (25), (30), (31), care au verificat-o, fie indirect prin determinarea conținutului de bicarbonat sanguin, fie direct prin dozarea acidului lactic.

Lucrînd cu un debit de perfuzie mai mare decît debitul venei azigos şi mai mic decît debitul cardiac bazal, Cohen şi colaboratori (7), au constatat după 30 minute de by-pass cardio-pulmonar total că acidul lactic a crescut de aproximativ 3 ori (de la 14,02 mg % la 45,37 mg % — valori medii). În cercetările noastre experimentale creşterea acidului lactic în perfuzii cu durată mai mare de 60 minute a fost mult mai mică (în medie 6,74 mg %), dar s-a însoțit totuşi de o scădere remarcabilă a pH-ului.

Acest fapt ne-a sugerat ideea că în mecanismul modificărilor balanței acid-bază apărute în cursul circulației extracorporeale intervin factori noi; acești noi factori nu-şi exercită acțiunea în cadrul tulburărilor balanței anion-cation apărute într-un organism care n-a fost supus perfuziei artificiale.

Unul din aceste elemente noi pare a fi hemoliza. Hemoglobina dizolvată în plasmă are un comportament deosebit sub multe aspecte față de hemoglobina înglobată în hematie.

Astfel, hemoglobina plasmatică fixează rapid o cantitate mare de oxigen pe care nu-l cedează decît dacă presiunea parțială a acestuia este foarte joasă. Reacția de cedare a oxigenului se realizează conform legii acțiunii maselor — ca şi cuplarea sa — dar cu viteză foarte mică în comparație cu aceeaşi reacție susținută însă de hemoglobina înglobată în globulul roşu.

Se ştie că forma oxigenată a hemoglobinei din hematie este un acid mai puternic decît forma redusă; hemoglobina plasmatică oxigenată (la care cuplarea oxigenului are un caracter oxidativ şi nu de simplă adițiune) este un acid şi mai puternic decît forma oxigenată din hematie. Acest comportament al hemoglobinei dizolvate în plasmă se datoreşte faptului că, la diluții mari, globina se denaturează şi îşi pierde caracterul cationoidic, iar hemul cuplat de ea devine foarte susceptibil de a se oxida. Astfel, hemoglobina dizolvată în plasmă, în condițiile existenței unei presiuni parțiale înalte a oxigenului (280 mm Hg în oxigenator față de 178 mm Hg în aerul atmosferic), se transformă în cathemoglobină.

Scanned with OKEN Scanner

Ținînd seama de acest fapt, devine explicabilă observația făcută, grupînd cazurile noastre după intensitatea hemolizei, și anume că, pe măsură ce cantitatea de hemoglobină plasmatică crește, pH-ul se reduce, fără a se produce și o reducere proporțională a bicarbonatului (fig. 2, B).

Semnificația pe care o poate avea acest fapt este condiționată de particularitățile reacționale deosebite ale hemoglobinei dizolvate în plasmă. În balanța anion-cation, oxihemoglobina plasmatică — datorită caracterului său acid și, în special, stabilității sale chimice — ar putea acționa ca un acid fix. Această acțiune s-ar putea datora grupărilor carboxilice propionice și grupărilor vinilice ale ciclurilor pirolice (activate prin denaturarea globinei și/sau scindarea moleculei de hemoglobină). Într-o astfel de împrejurare hemoglobina și-a pierdut funcțiunea de component al unui sistem tampon.

Pentru neutralizarea acestei hemoglobine denaturate pot interveni mai multe sisteme tampon. Una din sursele de bază poate fi constituită de bicarbonat. Deci, pe măsură ce cantitatea de hemoglobină plasmatică crește, rezerva alcalină se poate reduce mult, chiar în absența (sau în prezența unei cantități relativ reduse) unor produși de metabolism intermediar, de tipul acidului lactic. Baza bicarbonatului sanguin nu pare a fi nici singura și nici cea mai importantă posibilitate de tamponare a acestei hemoglobine oxidate. Nu este exclus ca în acest caz rolul principal de tamponare să-l dețină grupările aminice ale proteinelor plasmatice și, deci, rezerva alcalină poate să nu fie prea mult afectată. În această situație, aprecierea corectă a naturii acidozei nu se poate realiza numai prin determinarea pH-ului, a presiunii parțiale a bioxidului de carbon și a rezervei alcaline. Devine indispensabilă determinarea hemoglobinei plasmatice și a proteinemiei.

În condițiile perfuziilor artificiale experimentale cînd — din cauza frecvenței mari a incompatibilităților de subgrup sanguin la cîine — se produce de la început hemoliză considerabilă în sîngele stocat, acest factor de dezechilibru al balanței anion-cation poate avea o importanță deosebită.

Pe de altă parte, creșterea progresivă a hemoglobinei plasmatice în cursul perfuziei totale a organismului ar putea constitui *per se* premiza creșterii progresive a tensiunii bioxidului de carbon, prin sustragerea bazei din bicarbonat și prin imposibilitatea de a se reduce și de a fixa bioxidul de carbon ca atare. Cercetările din ultimul timp au stabilit că hemoglobina redusă în afară de faptul că oferă bază bioxidului de carbon, poate chiar să-l fixeze ; mai mult de 50% din capacitatea de fixare a bioxidului de carbon de către hemoglobină s-ar datora unei adițiuni directe, datorită caracterului bazic al globinei normale.

În lipsa unei ventilații adecvate — prin plămîn sau oxigenatorul aparatului inimă-plămîn artificial — excesul de bioxid de carbon apărut în condițiile menționate poate deveni al doilea factor de scădere a pH-ului și în același timp un factor de corecție a scă- derii bicarbonatului sanguin.

Acest fapt este confirmat indirect și de scăderea pH-ului și scăderea bicarbonatului sanguin în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar

total (fig. 1). Aceasta înseamnă că perfuzia artificială a organismului duce la apariția unei acidoze mixte, predominant metabolică. Numeroși autori prezintă date în acest sens, dar — după informațiile pe care le deținem din literatură — nu a fost sesizată pînă acum importanța hemoglobinei plasmatice în producerea dezechilibrul acid-bază în cursul utilizării acestei metode.

Excesul de bioxid de carbon devine în mod cert factor important în determinarea acidozei postoperatorii, datorită schimburilor respiratorii defectuoase (la toracotomizați scade capacitatea vitală ca urmare a colectării de fluide în torace, a imobilizării voluntare antalgice a toracelui, a sedării, a poziției de decubit dorsal etc.). În această perioadă putem asista la scăderea continuă a pH-ului însoțită de tendința de restabilire a nivelului bicarbonatului sanguin (fig. 1).

Callaghan și colaboratori (8) atribuie acidoza postoperatorie unei insuficiențe circulatorii și asimilează starea postperfuzională cu șocul hipovolemic. Determinînd volumul sanguin circulant cu crom radioactiv, el a constatat în aproape 50% din cazuri o reducere a acestuia sub 90% în comparație cu cifrele de fond.

Fără îndoială că în perioada postoperatorie — ca și în perioada by-pass-ului cardio-pulmonar total — acidoza se datorește și unei depresiuni funcționale renale inițiată și întreținută de o insuficientă circulație. Cohen, Warden și Lillehei (7) insistă asupra importanței insuficienței renale în producerea tulburărilor balanței anion-cation în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total.

O însemnată cotă de participație în producerea tulburărilor anion-cation din cursul perfuziei artificiale a organismului au și variațiile altor ioni (sodiul, potasiul și fosforul anorganic).

Din datele noastre reiese că sodiul a scăzut în mod constant, în timp ce potasiul și fosforul anorganic au crescut în majoritatea experiențelor.

Presupunem că variațiile acestor electroliți sînt datorite mai ales distribuției lor între plasmă și țesuturi, ca urmare a modificărilor echilibrului de membrană, generate de scăderea pH-ului.

Dacă mecanismul susținut de Baer (2) și Moore (citat după (2)), după care în cursul circulației extracorporeale s-ar produce o retenție de apă cu diluția consecutivă a plasmei, ar fi unic, ar trebui ca nivelul plasmatic al fiecărui electrolit să scadă, fapt ce nu se întîlnește decît foarte rar în asemenea împrejurări.

Datele noastre nu au evidențiat existența vreunei corelații între gradul hemolizei și nivelul potasiului plasmatic. Nu considerăm însă acest fapt în măsură să excludă existența unei asemenea corelații, dat fiind că în hematiile cîinelui — spre deosebire de majoritatea speciilor de mamifere — există mai mult sodiu decît potasiu. De asemenea nu este exclus — în cazul experiențelor efectuate pe cîine — ca cei cîțiva miliechivalenți de sodiu, eliberați prin distrugerea unui număr de hematii, să fie antrenați în schimbarea de distribuție a electroliților între plasmă și țesuturi, impusă de scăderea pH-ului și să scape astfel posibilităților noastre de detectare.

Scanned with OKEN Scanner

Față de cele prezentate considerăm că natura modificărilor balanței anion-cation în cursul circulației extracorporeale este complexă și că de cele mai multe ori nu poate fi explicată prin intervenția izolată a unui mecanism sau altul, în general, tulburarea fiind mixtă cu predominanța unuia dintre mecanisme. De aceea este necesar ca explorarea balanței anion-cation să se adreseze concomitent tuturor factorilor care o condiționează sau o reprezintă (presiunea parțială a bioxidului de carbon din sînge, bicarbonatul sanguin, pH-ul, electroliții cu potențial ridicat, hemoglobina plasmatică, acidul lactic și proteinele plasmatice). Este indispensabilă utilizarea unei aparaturi adecvate pentru a avea în permanență o imagine completă a echilibrului anion-cation.

Explorarea nu trebuie să se limiteze numai la perioada by-pass-ului cardio-pulmonar, ci și la perioada postoperatorie. Ea trebuie să se extindă și asupra intervalului de timp dinaintea operației, dat fiind că chiar în sîngele stocat au loc o serie de modificări ale balanței anion-cation. Faptul că numai 12% din sîngele „original" al organismelor perfuzate rămîne în sistemul vascular după o perfuzie artificială (Scribner, citat după (2)) sugerează importanța mare a conținutului electrolitic al sîngelui donorilor.

Procedeul nostru de recoltare și stocare a sîngelui pentru utilizarea aparatului pompe-oxigenator duce la creșterea pH-ului cu scăderea moderată a bicarbonatului sanguin, situație similară așa-numitei „respirații forțate" (fig. 1). Acest fapt reprezintă un mare avantaj pentru desfășurarea perfuziei artificiale, pe care noi căutăm să-l menținem hiperventilînd animalul ce urmează a fi operat, atît înainte, cît și după intervenție.

Numeroși autori (2), (7), (8) arată că stocajul sîngelui produce dimpotrivă creșterea acidului lactic cu 30—40% față de cifrele de fond, datorită desfășurării glicolizei anaerobe. În aceste cazuri corecția pH-ului sîngelui prin adăugare de bicabonat de sodiu este obligatorie.

Se pare că înlocuirea cu soluții micromoleculare de dextran a soluțiilor glucozate, folosite pentru recoltarea sîngelui, previne formarea de acid lactic prin stocaj.

Evoluția echilibrului anion-cation, în perioada perfuziei artificiale și perioada postoperatorie, este condiționată de asemenea de modul cum sînt utilizate circuitele biologice ale aparatului pompe-oxigenator și de modul cum este condusă perfuzia. Circuitele defectuos montate, incorect curățate, traumatizante, utilizarea experimentală a unor debite sub 80 ml/kg corp/minut sau prelungirea perfuziei mai mult de 60—70 minute au determinat instalarea unei acidoze severe, predominant metabolice (fig. 1 și 2, A).

În concluzie, modificările balanței anion-cation în cursul perfuziei artificiale a organismului sînt complexe, dar o investigație corectă permite atît cunoașterea riguroasă a evoluției proceselor, cît și prevenirea sau corectarea tulburărilor grave ale acestui compartiment umoral.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. BABSKAIA I. E. i POGOSOVA A. V., Eksperim. Hirurg., 1960, nr. 6, p. 106.
2. BAER D. M., OSBORN J. J., PERKINS H. A., MELROSE D. G., NORMAN A. a. GERBODE FRANK, Amer. Heart J., 1958, t. 56/5, p. 652.
3. BEECHER H. K. a. MURPHY A. J., J. Thorac. Surg., 1950, t. 19, p. 50.
4. BIGELOW W. C., Hirurghiia, 1958, nr. 9, p. 11.
5. BJÖRK V. O., Acta chir. scand., 1948, t. 96 (supl. 137), p. 1.
6. BURAKOVSKI V. I. i sotrî, Hirurghiia, 1955, nr. 9, p. 14.
7. COHEN M., WARDEN H. E. a. LILLEHEI C. W., Surg. Gynec. Obstet., 1954, t. 98, p. 523.
8. CALLAGHAN J. C., FRASER R. C., DVORKIN J. a. STEWART A. C., *Extracorporeal Circulation*, Springfield, Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1958, p. 179.
9. DUBOURG G., BRICAUD H., FONTAN F., COTTIN D. et BROUSSET P., Pathol. Biol., 1958, t. 6, nr. 21—22, p. 1707.
10. HARNAS S. S., Eksperim. Hirurg., 1960, nr. 6, p. 50.
11. IIHA I., PROHALSKA L. i VRANA M., *Raboti pervovo Kongressa po Hirurghii RSSR*, 1959, p. 548.
12. IWAO-ITO, FAULKNER W. R. a. KOLFF W. J., Cleveland Clin. Quart., 1957, t. 24, p. 193.
13. KASCEVSKAIA L. A., Eksperim. Hirurg. 1958, nr. 4, p. 27.
14. KAY E. B., ZIMMERMAN H. A., BERNE L. K., HIROSE J., JONES R. D. a. CROSS F. S., J. Amer. med. Ass., 1956, t. 162, p. 639.
15. KOLFF W. J., EFFLER D. B., GROVES L. K., PEEREBOOM G. A. a. MORACA P. P., Cleveland Clin. Quart., 1956, t. 23, p. 69.
16. KOLFF W. J., EFFLER D. B., GROVES L. K. a. MORACA P. P., J. Amer. med. Ass., 1957, t. 164, p. 1653.
17. LEVITSKAIA L. A. i sotrî., Eksperim. Hirurg. 1958, nr. 3, p. 42.
18. LEVITSKAIA L. A., Eksperim. Hirurg., 1960, nr. 6, p. 71.
19. LIGOU J. D. a. NAHAS G. G., Transact. Amer. Soc. Artif. Intern. Org., 1959, t. V, p. 279.
20. MARINESCU V. și IONESCU M., *Probleme de actualitate în medicină*, București, Ed. medicală, 1960, p. 243.
21. MARINESCU V., IONESCU M., PĂUȘESCU E., PROINOV F. și IONESCU L., *Importanța hemolizei în comparație cu alți factori în aprecierea traumatismului sanguin din cursul perfuziei totale a organismului cu un aparat pompe-oxigenator*, acest volum, p. 143.
22. MELROSE D. G., J. Physiol., 1955, t. 127, p. 51.
23. MILLER F. A., BROWN E. B., BUCKLEY J. J., VAN BERGEN F. H. a. BARCO R. L., Surg., 1952, t. 32, p. 171.
24. OSBORN J. J., Amer. J. Physiol., 1953, t. 175, p. 389.
25. PATRICK R., Anesthesiology, 1957, t. 18, nr. 4, p. 643.
26. ROSENTHAL T. B., J. Biol. Chem., 1948, t. 173, p. 25.
27. SENNING A., MURRAY N. A. a. NORBERG B., Surg., 1958, t. 43, p. 397.
28. SLYKE D. D. VAN a. SENDROY J., J. Biol. Chem., 1928, t. 79, p. 781.
29. SPRENG D. S., DENNIS C., JOLNG L. A., NELSON G. E., KARLSON K. E. a. PEREYMA C., Surg. Forum., 1952, Amer. College of Surgeons, Philadelphia, W. B. Saunders, 1953.
30. VIȘNEVSKI A. A. i ANANIEV M. G., Eksperim. Hirurg., 1958, nr. 3, p. 3.
31. DE WALL R. A., WARDEN H. E., GOTT W. L., READ R. C., VARCO R. L. a. LILLEHEI C. W., J. Thorac. Surg., 1956, t. 32, p. 591.

Scanned with OKEN Scanner

VIII IMPORTANȚA HEMOLIZEI ÎN CORELAȚIE CU ALȚI FACTORI ÎN APRECIEREA TRAUMATISMULUI SANGUIN DIN CURSUL PERFUZIEI TOTALE A ORGANISMULUI CU UN APARAT POMPE-OXIGENATOR

Prof. Voinea Marinescu
Marian Ionescu
Exacustodian Păușescu
Francisc Proinov
Ludovic Ionescu *)

Cercetările efectuate pînă în prezent asupra calităților diverselor sisteme de pompare, de oxigenare și de aspirație folosite în aparatele de perfuzie artificială a întregului organism, atît în laboratoarele de cercetări experimentale, cît și în clinică, acordă însemnătatea cea mai mare cantității de hemoglobină liberă din plasmă, produsă în cursul circulației extracorporeale și se limitează — cu cîteva excepții — la prezentarea unor cifre ca atare, fără a aprofunda studiul corelațiilor diverșilor factori chimici, fizici și biologici, responsabili de producerea hemolizei în condițiile speciale, complexe, pe care le implică această metodă.

Date sporadice semnalează diferențele mari dintre creșterea orară a hemoglobinei plasmatice în timpul funcționării aparatului inimă-plămîn artificial în circuitul extracorporeal propriu și creșterea orară a acesteia în cursul perfuziei totale a organismului cu același aparat. Aceste diferențe au atins, în perfuzii experimentale, valori de 310—330 mg hemoglobină/100 ml plasmă după o perioadă de 50—60 minute de by-pass cardio-pulmonar total (8). Organismul ar reține o cantitate mare de hemoglobină apărută în plasmă și de aceea experiențele *in vitro* pot prezenta valori de 10—20 ori mai mari decît experiențele *in vivo*.

Măsurarea gradului de hemoliză în cursul perfuziei totale a organismului a furnizat cifre care au variat — după autor și după tipul aparatului — între 14,4 și 40 mg hemoglobină/100 ml plasmă în experiențe pe animale (8), (12), (17), (23) și între 40 și 1 500 mg hemoglobină/100 ml plasmă în folosirea clinică a perfuziei artificiale (13), (14), pentru o durată a by-pass-ului cardio-pulmonar total de 60—120 minute.

În ultimii ani, numărul aparatelor inimă-plămîn artificial a crescut foarte mult și, o dată cu aceasta, au apărut părți componente diferite sau chiar tipuri noi de aparate (3), (4), (10), (27), (28), (29). Acest fapt explică

*) Asistență tehnică: Eveline Iliescu și Maria Racotă.

într-o mare măsură deosebirea considerabilă dintre cifrele de hemoglobină plasmatică comunicate de diverşi autori, dar nu epuizează problema relaţiilor cauzale dintre hemoliză ca indicator al traumatismului sanguin şi factorii incriminaţi în producerea acesteia. Se ştie de asemenea că şi sub acest aspect există o mare deosebire între sistemele de perfuzie la debit mare (*high-flow*) şi la debit mic (*low-flow*), între sistemele de oxigenare (coloană de înspumare cu bule de gaz sau schimburi gazoase prin intermediul unei membrane semipermeabile), ca şi între sistemele de pompare (flux pulsatil sau flux continuu). De asemenea se cunoaşte influenţa deosebită asupra traumatismului sanguin exercitată de temperatura la care este supus sîngele.

De aceea este în interesul nostru, nu numai să apreciem aproximativ traumatismul sanguin, ci să-l evaluăm cu cea mai mare exactitate posibilă, să stabilim cauzele sale, interrelaţiile dintre diverşii factori care-l produc şi metodele cele mai adecvate de determinare a intensităţii sale, atît în condiţiile funcţionării aparatului în circuit extracorporeal propriu, cît — mai ales — în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total.

Lucrările lui Ferbers şi Kirklin din 1958 (8) inaugurează un punct de vedere cu perspectivă mai largă în studiul hemolizei din cursul perfuziei totale a organismului, fără a recurge însă la suficiente mijloace tehnice care să permită o interpretare mai certă a datelor.

Aceste motive, precum şi necesitatea de a stabili caracterele funcţionale ale aparatului inimă-plămîn artificial de care dispunem, înainte de introducerea metodei circulaţiei extracorporeale în clinică, ne-au determinat să cercetăm gradul de traumatizare a sîngelui în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total, multiplicînd indicatorii fiziologici şi variind circumstanţele experimentale.

În cele ce urmează se va expune rezultatul studiilor noastre experimentale privind importanţa hemolizei în corelaţie cu alţi indicatori folosiţi pentru aprecierea traumatismului sanguin în cursul perfuziei totale a organismului.

MATERIAL ŞI METODĂ

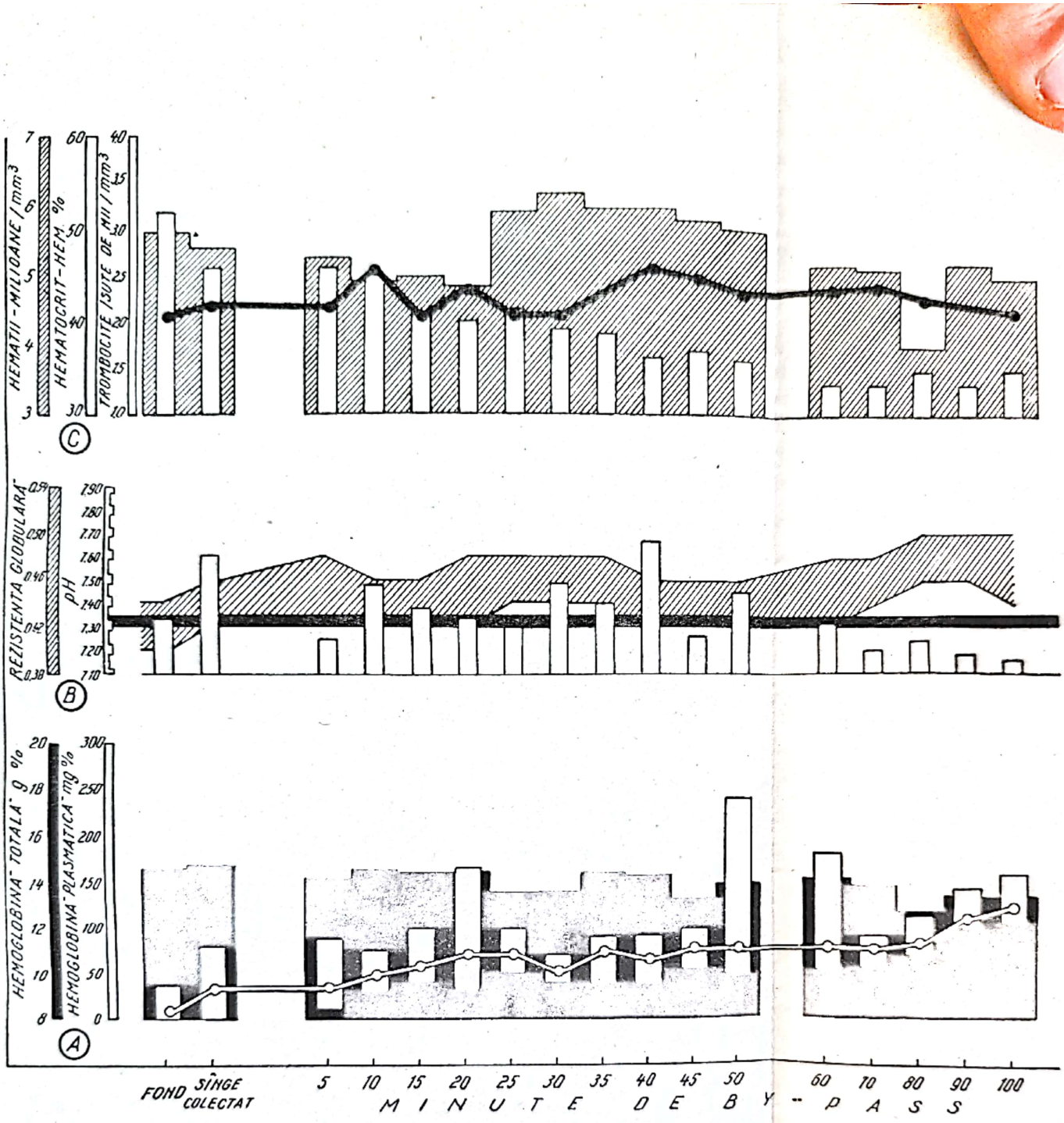
În aceste experienţe s-au folosit 26 de cîini în greutate de 15—26 kg, care au fost puşi în condiţia by-pass-ului cardio-pulmonar total pe o durată de timp cuprinsă între 30 şi 108 minute.

Canularea arterială s-a realizat la nivelul arterei femurale, iar canularea venoasă la nivelul celor 2 vene cave prin urechiuşa dreaptă.

În toate cazurile s-a practicat deschiderea ventriculului drept şi aspiraţia sîngelui din cavităţile cardiace cu ajutorul sistemului de recuperare. De asemenea, în toate cazurile s-a indus stopul cardiac electiv cu soluţie de citrat de potasiu în sînge. Stopul cardiac a fost menţinut 15—30 minute.

Aceste manevre s-au efectuat prin toracotomie dreaptă la nivelul spaţiului intercostal V, sub anestezie generală (evipan-succinilcolină) şi intubaţie traheală (oxigen), respiraţia fiind controlată manual.

Aparatul folosit de noi (20) dispune de pompe rotative (cu două role), montate pentru a acţiona semiocluziv (coloană de apă de 90 cm înălţime pe tub de latex şi tygon cu diametru l



(A) HEMOGLOBINA TOTALĂ (CIFRE MEDII)
HEMOGLOBINA PLASMATICĂ (CIFRE MAXIME, MINIME ŞI MEDII)

(B) REZISTENŢA OSMOTICĂ A HEMATIILOR (CIFRE MEDII.
ph H (CIFRE MEDII)

(C) HEMATII ŞI TROMBOCITE / mm³ (CIFRE MEDII)
HEMATOCRIT (CIFRE MEDII)

Fig. 1. — Evoluţia unor constante sanguine în cursul perfuziei totale a organismului cu un aparat inimă-plămîn artificial.

Scanned with OKEN Scanner

interior de 9,525 mm), oxigenator cu discuri rotative ondulate (59 discuri cu viteză medie de rotație de 120/minut, limitele de variație fiind de 90—140/minut), diferite rezervoare, filtre și conectoare și un sistem de aspirație a sîngelui din cavitățile cordului.

Sistemul nostru de aspirație este compus din: cap de aspirator atraumatic, tubulatură de tygon cu diametrul interior de 6,35 mm, o pompă rotativă neocluzivă prevăzută cu tub de latex cu diametrul interior de 15,875 mm, un rezervor de decantare-despumare (imaginat de M. Ionescu) și o pompă (Gomco-Thermatic) cu o forță de aspirație de 25 cm apă, pentru a ajuta pompa neocluzivă.

În linia arterială, oxigenarea sîngelui a fost de 96—100% (presiune parțială a oxigenului de 135—280 mm Hg), iar în sîngele venos amestecat peste 65%.

Debitul de perfuzie a fost egal sau aproape egal cu debitul cardiac bazal — calculat după formula lui Leland C. Clark (citat după (1)). Debitul de gaz din oxigenator a fost de 10—15 litri/minut, iar proporțiile amestecului gazos au fost de 98,5% oxigen și 1,5% bioxid de carbon.

Mașina inimă-plămîn artificial a fost umplută pentru fiecare operație cu cîte 3 litri sînge heparinat, recoltat cu 2—3 ore înainte, în flacoane siliconate, de la un număr de 6—10 donatori.

În cîteva din experiențele efectuate, hematiile sîngelui colectat au fost suspendate în dextran depolimerizat — soluție 6% în ser fiziologic (Intradex-Crookes).

În toate cazurile s-a încălzit sîngele în aparatul pompe-oxigenator la temperatura de 37—37°5 C, echilibrîndu-se temperatura din circuitul extracorporeal cu temperatura esofagiană a animalului.

S-au folosit ca indicatori: hemoglobina totală, hemoglobina liberă din plasmă, numărul de hematii, valoarea hematocritului, rezistența osmotică a hematiilor, numărul de trombocite și pH-ul sanguin.

Pentru determinarea hemoglobinei totale și a hemoglobinei plasmatice s-a utilizat metoda cianmethemoglobinei (Drabkin) modificată după Shinowara și adaptată la colorimetrul Beckman model C și la spectrofotometrul Baush-Lomb (25), (26). Determinarea pH-ului s-a efectuat electrometric cu aparatul sovietic LP 5 în probe de sînge și/sau plasmă, prelucrate sub oleu de parafină. Colectarea sîngelui și recoltarea probelor s-a făcut în flacoane și eprubete siliconate.

Momentele recoltării probelor de sînge au fost: preanestezic (I), sînge colectat (II), înainte de inducerea stopului cardiac electiv (III), la sfîrșitul stopului cardiac electiv (IV) și la sfîrșitul by-pass-ului cardio-pulmonar (V).

Pentru conducerea unei perfuzii eficiente s-au înregistrat continuu electroencefalograma, electrocardiograma, presiunea arterială, presiunea venoasă centrală, presiunea din atriul stîng, rezistența din linia arterială etc.

REZULTATE

Vom prezenta în primul rînd materialul faptic furnizat de experiențele practice pe cei 26 de cîini (tabelele nr. 1 și 2), urmînd a le discuta comparativ cu datele obținute într-o altă serie de 20 experiențe (11), efectuate în scopul testării eficienței sistemului nostru de aspirație a sîngelui din cardiotomie (tabelul nr. 3).

I. Prima serie de experiențe a evidențiat următoarele fapte:

a) *Hemoglobina totală* a prezentat aceleași valori medii la animalul preanesteziat și în sîngele colectat (14,6 g și 14,7 g %) și a scăzut pînă la

Tabelul

Valorile hemoglobinei totale (g %), hemoglobinei plasmatice (mg %) și rezistenței osmotice

Testul	Exp.	Momentul recoltării probelor de sînge					Hb. plasmatică în by-pass (mg %)
		I	II	III	IV	V	
Hb. totală	1	15,2	16,1	—	—	12,6	43
Hb. plasmatică		15	26	—	—	58	
Rezist. globulară		0,48—0,40	0,50—0,44	—	—	0,52—0,46	
Minute by-pass		—	—	—	—	30	
Hb. totală	2	14,9	14,7	—	14,4	13,7	58
Hb. plasmatică		18	60	—	96	118	
Rezist. globulară		0,44—0,40	0,48—0,44	—	0,50—0,46	0,52—0,46	
Minute by-pass		—	—	—	26	87	
Hb. totală	3	15,7	13,4	14,0	—	13,3	36
Hb. plasmatică		8	40	48	—	76	
Rezist. globulară		0,44—0,40	0,46—0,42	—	—	0,48—0,44	
Minute by-pass		—	—	5	—	45	
Hb. totală	4	16,8	15,7	14,9	—	—	31
Hb. plasmatică		36	58	89	—	—	
Rezist. globulară		0,46—0,40	0,48—0,42	0,48—0,44	—	—	
Minute by-pass		—	—	5	—	—	
Hb. totală	5	12,6	14,9	15,1	—	14,9	52
Hb. plasmatică		20	40	76	—	92	
Rezist. globulară		0,44—0,40	0,42—0,40	—	—	0,42—0,40	
Minute by-pass		—	—	13	—	38	
Hb. totală	6	15,7	12,6	—	12,1	11,6	60
Hb. plasmatică		9	24	—	64	84	
Rezist. globulară		0,44—0,40	0,42—0,38	—	0,42—0,40	0,44—0,40	
Minute by-pass		—	—	—	47	55	
Hb. totală	7	14,5	14,9	—	14,5	14,5	102
Hb. plasmatică		5	20	—	69	122	
Rezist. globulară		0,46—0,40	0,44—0,40	—	0,46—0,42	0,48—0,42	
Minute by-pass		—	—	—	41	101	
Hb. totală	8	13,7	14,5	—	14,6	14,5	171
Hb. plasmatică		26	69	—	164	240	
Rezist. globulară		—	—	—	—	—	
Minute by-pass		—	—	—	20	55	
Hb. totală	9	15,8	14,9	—	14,1	14,0	97
Hb. plasmatică		18	8	—	38	105	
Rezist. globulară		0,44—0,40	0,46—0,44	—	0,50—0,46	0,52—0,46	
Minute by-pass		—	—	—	38	95	

*) În experiențele notate cu D la numărul de ordine, hematiile sîngelui perfuzat au fost suspendate în dextran.

Scanned with OKEN Scanner

nr. 1

a hematiilor (NaCl g %) în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie *)

Exp.	Momentul recoltării probelor de sînge					Hb. plasmatică în by-pass (mg %)
	I	II	III	IV	V	
10	14,1 20 0,46—0,40 —	13,0 76 0,44—0,40 —	13,4 98 0,46—0,42 15	— — — —	11,6 180 0,48—0,42 65	104
11	14,5 10 — —	14,5 22 — —	14,1 36 — 7	14,2 48 — 18	14,0 74 — 70	52
12	16,1 18 0,44—0,40 —	— — 0,48—0,42 —	15,6 — 0,46—0,42 8	14,9 31 0,48—0,42 20	14,0 69 0,50—0,44 60	51
13	15,3 20 0,44—0,38 —	14,5 36 — —	14,5 56 0,44—0,40 8	14,3 67 — 21	14,3 82 0,46—0,40 61	46
14	14,9 0 0,44—0,40 —	13,0 16 0,44—0,38 —	13,0 28 0,46—0,40 10	13,0 52 0,46—0,42 25	13,0 76 0,46—0,44 64	60
15	15,7 0 0,42—0,38 —	15,7 15 0,44—0,40 —	14,5 22 0,46—0,40 4	14,5 56 0,46—0,42 19	14,5 82 0,48—0,42 71	64
16	15,3 0 — —	13,7 4 — —	15,7 56 — 8	— — — —	— — — —	52
17	12,6 0 0,44—0,40 —	15,3 26 0,44—0,40 —	14,6 30 0,44—0,40 10	14,1 38 0,44—0,40 12	14,1 48 0,46—0,42 50	22
18	14,9 0 0,44—0,38 —	15,9 18 0,42—0,38 —	15,7 34 0,44—0,40 10	15,0 52 0,44—0,40 15	14,4 71 0,48—0,42 33	53

Testul	Exp.	Momentul recoltării probelor de sînge					Hb. plasmatică în by-pass (mg %)
		I	II	III	IV	V	
Hb. totală	19	16,1	15,9	14,1	—	14,1	46
Hb. plasmatică		0	6	10	—	52	
Rezist. globulară		—	—	—	—	—	
Minute by-pass		—	—	5	—	64	
Hb. totală	20	14,1	14,0	13,0	—	13,0	31
Hb. plasmatică		0	32	48	—	63	
Rezist. globulară		0,48—0,44	0,44—0,40	—	—	0,48—0,46	
Minute by-pass		—	—	10	—	64	
Hb. totală	21	17,1	16,2	16,4	—	15,5	70
Hb. plasmatică		28	44	76	—	114	
Rezist. globulară		—	—	—	—	—	
Minute by-pass		—	—	12	—	55	
Hb. totală	22 D	14,1	15,4	14,9	—	14,6	63
Hb. plasmatică		20	36	68	—	89	
Rezist. globulară		0,46—0,40	0,44—0,40	0,46—0,40	—	0,46—0,44	
Minute by-pass		—	—	16	—	71	

12,6—13,3 g % după 80—100 minute de by-pass cardio-pulmonar total. În cursul primelor 60 minute nivelul hemoglobinei totale a oscilat în jurul cifrei de 14 g %, fără să scadă sub 13,7 g %. Reducerea hemoglobinei totale a avut un caracter evident progresiv după acest interval de timp.

b) *Hemoglobina plasmatică* s-a modificat considerabil în sîngele recoltat şi în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar.

La animalele preanesteziate, valoarea medie a concentraţiei plasmatice a fost de 9,1 mg %. Probele recoltate de la aceste animale s-au grupat în felul următor : 42,3% nu au prezentat hemoglobină în plasmă, 42,3% au prezentat 0—20 mg % şi 15,4% din cazuri 20—36 mg %.

În sîngele colectat, concentraţia plasmatică a hemoglobinei a crescut considerabil : 28% din cazuri au prezentat cifre sub 20 mg %, 48% cifre cuprinse între 20 şi 40 mg %, 16% cifre cuprinse între 40 şi 60 mg % şi 8% cifre cuprinse între 60 şi 80 mg %. În medie, hemoglobina plasmatică a crescut în sîngele stocat cu 23,5 mg % într-un interval de 2—3 ore.

În cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total, media orară de creştere a hemoglobinei libere din plasmă a fost de 61,80 mg % (exceptînd cîinii nr. 4, 8, 16 şi experienţele efectuate cu hematii suspendate în dextran în loc de sînge integral, media orară de creştere a hemoglobinei plasmatice a fost de 49,40 mg %). Modificarea nivelului concentraţiei plasmatice a hemoglobinei nu a avut un mers sistematizat decît în primele 20 minute de perfuzie, cînd s-a înregistrat un ritm de producere constant (în jurul a 2 mg %/min). Ulterior au apărut oscilaţii mari de la un caz la altul, care au menţinut valoarea medie a hemoglobinei plasmatice la 50—70 mg %.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 1 (continuare)

Exp.	Momentul recoltării probelor de sînge					Hb. plasmatică în by-pas (mg %)
	I	II	III	IV	V	
23 D	16,6 0 0,44—0,40 —	16,4 28 0,46—0,42 —	16,6 53 0,48—0,42 15	— — — —	16,1 64 0,48—0,44 64	36
24 D	14,9 4 0,46—0,40 —	14,5 49 0,48—0,44 —	14,6 73 0,48—0,44 8	13,0 78 0,50—0,44 15	12,6 84 0,50—0,46 84	35
25 D	13,7 0 0,44—0,40 —	15,1 28 0,46—0,40 —	14,1 28 0,46—0,42 2	14,1 42 0,46—0,44 30	13,4 56 0,48—0,44 67	26
26	15,6 0 0,48—0,44 —	14,8 31 0,48—0,44 —	14,8 32 0,50—0,44 5	13,4 38 0,50—0,46 12	13,1 126 0,50—0,46 108	95

După 70—80 minute de by-pass cardio-pulmonar total, s-a constatat o nouă tendință de creștere a concentrației plasmatice a hemoglobinei, similară ca aspect grafic tendinței semnalate în primele 20 minute de perfuzie (fig. 1).

În experiențele în care s-au folosit hematii suspendate în dextran, media orară de creștere a hemoglobinei plasmatice a fost numai de 33,7 mg %.

c) *Rezistența osmotică* a hematiilor la cîine în condiții fiziologice prezintă cifre cuprinse pentru rezistența minimă între 0,50 și 0,58, iar pentru rezistența maximă 0,40 și 0,46.

În experiențele noastre s-a observat scăderea ambelor constante — mai puțin semnificativă în sîngele colectat și mai importantă la sfîrșitul perfuziilor care au depășit 70—80 minute. Astfel, de la 0,46—0,42 (rezistența globulară medie la 10 minute de by-pass cardio-pulmonar total) a ajuns la 0,52—0,46 (după 90 minute perfuzie totală).

În legătură cu modificarea acestui indicator în sîngele colectat și în cursul perfuziei totale, sînt de remarcat următoarele fapte :

— modificarea rezistenței globulare în sîngele colectat a fost foarte mică, în comparație cu probele recoltate de la animalul preanesteziat (diferența medie de 0,02 pentru ambele constante) ;

— modificări mai importante au apărut numai după 70—80 minute de by-pass cardio-pulmonar total (diferența medie de 0,06 pentru rezistența minimă și 0,04 pentru rezistența maximă) ;

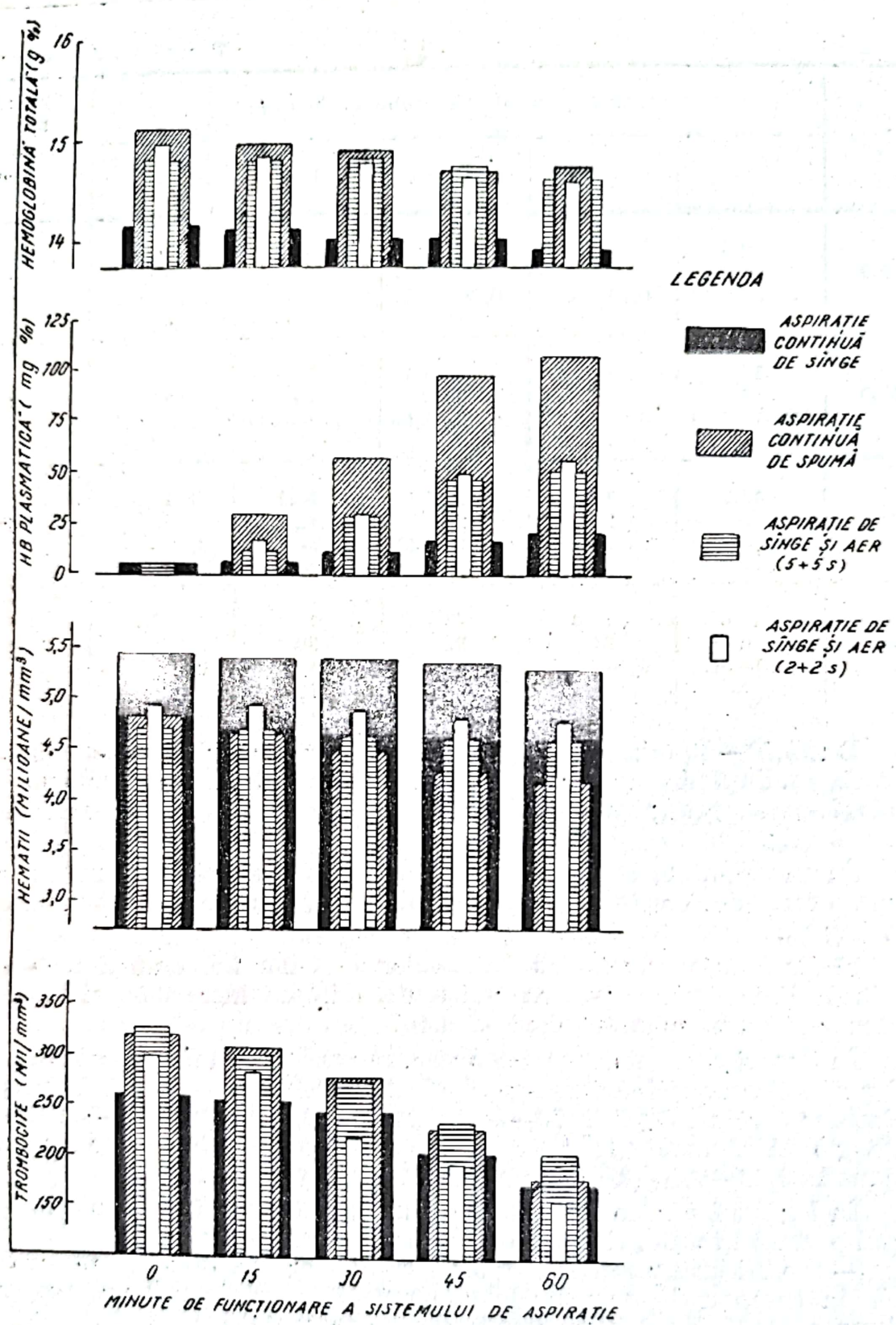


Fig. 2. — Evoluția unor constante sanguine în cursul trecerii sîngelui prin circuitul biologic al aparatului inimă-plămîn artificial.

Scanned with OKEN Scanner

— nu există un paralelism evident între concentrația plasmatică a hemoglobinei și scăderea rezistenței globulare, decît după acest interval de timp;

— a existat o relație de cauzalitate între scăderea rezistenței globulare și scăderea pH-ului sanguin;

— în cursul perfuziilor cu durată de 60 minute s-au înregistrat variații nesistematizate de la $\pm 0{,}02$ pînă la $\pm 0{,}04$.

Aceste observații pot fi urmărite în figura 1.

d) *Numărul de hematii* a scăzut în medie cu 250 000/mm³ în sîngele stocat (aproximativ 2—3 ore) și cu aproximativ 60 000/mm³/min în primele 20 minute de perfuzie. În acest interval a existat o evidentă corelație evolutivă între scăderea numărului de hematii și creșterea hemoglobinei libere din plasmă (fig. 1). După aproximativ 20—25 minute s-a observat creșterea numărului de hematii în medie cu 1 075 000/mm³, scăderea ulterioară fiind de aproximativ 15 000/mm³/min.

În experiențele în care s-au suspendat hematiile în dextran scăderea lor a fost de 64 600/mm³/min în primele 20 minute și de 14 000/mm³/min după acest interval. Și în această circumstanță experimentală s-a produs hemoconcentrație după 20 minute de perfuzie totală.

e) *Hematocritul* nu a reprodus exact modificările descrise mai sus în ceea ce privește numărul de hematii, decît către sfîrșitul perfuziilor cu durată mai mare de 30 minute (fig. 1). Imediat după instituirea by-pass-ului cardio-pulmonar total, valorile hematocritului au oscilat în jurul cifrei medii găsite în sîngele colectat (42% globule roșii) cu aproximativ $\pm 3{,}8\%$. După 100 minute by-pass s-a înregistrat o scădere medie a valorii hematocritului de 0,7% în comparație cu sîngele colectat.

f) *Numărul de trombocite* s-a redus însă progresiv, cu o medie orară de 79 000/mm³ pînă la valoarea aproximativă de 135 000—150 000/mm³, realizată după 60—70 minute de by-pass în experiențele care au evoluat fără accidente sau incidente (fig. 1).

II. În seria de experiențe efectuate pentru testarea sistemului de aspirație și recuperare a sîngelui din cavitățile inimii deschise, s-a realizat un circuit extracorporeal propriu compus din sistemul de aspirație cuplat cu un rezervor de depozit (11).

Sistemul a fost umplut cu 2 litri de sînge heparinat proaspăt recoltat.

S-a practicat aspirația în circuit închis timp de 60 minute în următoarele circumstanțe:

— aspirație continuă de sînge;
— aspirație alternantă — 5 secunde sînge, 5 secunde aer;
— aspirație alternantă — 2 secunde sînge, 2 secunde aer;
— aspirație continuă de spumă.

S-a ales pentru studiul traumei sanguine din cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total, în comparație cu trauma produsă de circuitul extracorporeal propriu, sistemul de aspirație din cardiotomie, știut fiind că acesta constituie partea componentă cea mai traumatizantă a aparatului inimă-plămîn artificial.

În continuare prezentăm datele obținute în aceste experiențe:

a) *Hemoglobina totală* a scăzut, în decurs de o oră, cu 0,23 g %, cînd s-a aspirat continuu sînge; cu 0,10 g %, cînd s-a aspirat alternativ sînge

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul

Variațiile numărului de hematii, hematocritului și numărului de trombo-

Testul	Exp.	Momentul recoltării probelor de sînge				
		I	II	III	IV	V
Hematii/mm³	1	7 560 000	7 160 000	—	—	6 850 000
Hematocrit %		39	40	—	—	40
Trombocite/mm³		314 000	336 000	—	—	188 000
Minute by-pass		—	—	—	—	30
Hematii/mm³	2	7 570 000	6 560 000	—	5 730 000	4 990 000
Trombocite/mm³		—	—	—	—	—
Hematocrit %		42	40	—	35	38
Minute by-pass		—	—	—	26	87
Hematii/mm³	3	6 980 000	6 800 000	5 980 000	—	2 600 000
Hematocrit %		44	40	41	—	40
Trombocite/mm³		318 000	288 000	279 000	—	152 000
Minute by-pass		—	—	5	—	45
Hematii/mm³	4	6 700 000	7 260 000	7 290 000	—	—
Hematocrit %		45	45	40	—	—
Trombocite/mm³		320 000	286 000	262 000	—	142 000
Minute by-pass		—	—	5	—	34
Hematii/mm³	5	7 130 000	6 800 000	6 200 000	—	5 900 000
Hematocrit %		39	39	38	—	42
Trombocite/mm³		380 000	356 000	280 000	—	210 000
Minute by-pass		—	—	13	—	38
Hematii/mm³	6	5 330 000	4 460 000	—	5 280 000	5 180 000
Hematocrit %		44	36	—	42,5	41
Trombocite/mm³		—	—	—	—	—
Minute by-pass		—	—	—	47	55

*) În experiențele notate cu D la numărul de ordine, hematiile sîngelui colectat au fost suspendate în dextran.

Scanned with OKEN Scanner

nr. 2

cite în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie *)

Exp.	Momentul recoltării probelor de sînge				
	I	II	III	IV	V
7	5 080 000	5 970 000	—	4 900 000	5 120 000
	36	40	—	43	39
	332 000	210 000	—	194 000	178 000
	—	—	—	41	101
8	4 090 000	6 970 000	—	6 460 000	7 010 000
	34	46	—	45	47
	430 000	252 000	—	238 000	182 000
	—	—	—	20	55
9	8 130 000	6 730 000	—	7 100 000	6 420 000
	51	46	—	52	48
	236 000	122 000	—	102 000	158 000
	—	—	—	38	95
10	4 560 000	4 540 000	4 330 000	—	4 950 000
	36	40	43	—	43
	—	—	—	—	—
	—	—	15	—	65
11	4 740 000	4 020 000	5 710 000	4 910 000	4 830 000
	35	40	45	38	46
	252 000	208 000	128 000	115 000	105 000
	—	—	8	20	60
12	6 730 000	7 480 000	2 480 000	2 360 000	1 940 000
	42	48	36	39	40
	472 000	250 000	158 000	—	140 000
	—	—	8	21	61

*) în cantitate corespunzătoare plasmei decantate.

Testul	Exp.	Momentul recoltării probelor de sînge				
		I	II	III	IV	V
Hematii/mm³	13	3 380 000	4 430 000	4 480 000	4 620 000	5 370 000
Hematocrit %		37	46	46	48	50
Trombocite/mm³		318 000	276 000	264 000	260 000	255 000
Minute by-pass		—	—	7	18	70
Hematii/mm³	14	6 490 000	5 900 000	6 500 000	6 180 000	5 610 000
Hematocrit %		38	40	41	40	37
Trombocite/mm³		262 000	210 000	160 000	150 000	135 000
Minute by-pass		—	—	10	25	64
Hematii/mm³	15	4 910 000	3 060 000	2 350 000	6 050 000	5 850 000
Hematocrit %		270 000	218 000	182 000	150 000	140 000
Trombocite/mm³		46	40	35	48	46
Minute by-pass		—	—	4	19	71
Hematii/mm³	16	5 300 000	4 290 000	4 500 000	—	—
Hematocrit %		43,5	42	44	—	—
Trombocite/mm³		360 000	384 000	310 000	—	—
Minute by-pass		—	—	8	—	—
Hematii/mm³	17	4 290 000	4 680 000	5 420 000	5 680 000	4 930 000
Hematocrit %		40	46	52	54	49
Trombocite/mm³		306 000	276 000	275 000	272 000	270 000
Minute by-pass		—	—	10	12	50
Hematii/mm³	18	—	—	—	—	—
Hematocrit %		—	—	—	—	—
Trombocite/mm³		205 000	228 000	215 000	200 000	175 000
Minute by-pass		—	—	10	15	53
Hematii/m³	19	5 680 000	5 100 000	5 980 000	—	5 600 000
Hematocrit %		44	42	48	—	46
Trombocite/mm³		—	—	—	—	—
Minute by-pass		—	—	5	—	64

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 2 (continuare)

Exp.	Momentul recoltării probelor de singe				
	I	II	III	IV	V
20	4 820 000	4 410 000	4 950 000	—	4 050 000
	—	—	—	—	—
	270 000	218 000	152 000	—	140 000
	—	—	10	—	64
21	6 150 000	4 900 000	5 050 000	—	4 640 000
	—	—	—	—	—
	281 000	216 000	173 000	—	140 000
	—	—	12	—	55
22D	6 100 000	4 880 000	4 620 000	—	4 980 000
	—	—	—	—	—
	310 000	208 000	188 000	—	149 000
	—	—	16	—	71
23D	5 480 000	4 910 000	4 480 000	—	4 170 000
	—	—	—	—	—
	299 000	218 000	203 000	—	194 000
	—	—	15	—	64
24D	5 050 000	4 720 000	4 820 000	4 080 000	3 840 000
	—	—	—	—	—
	318 000	276 000	264 000	260 000	255 000
	—	—	8	15	84
25D	6 140 000	5 890 000	5 660 000	5 710 000	5 520 000
	44	42	41	41	39
	352 000	308 000	230 000	198 000	158 000
	—	—	2	30	67
26	5 810 000	5 060 000	5 120 000	4 670 000	4 400 000
	44	42	40	38	37
	332 000	210 000	204 000	196 000	108 000
	—	—	5	12	108

(5 secunde) şi aer (5 secunde); cu 0,40 g %, cînd alternanţa a fost de 2 secunde şi cu 0,51 g %, cînd s-a aspirat continuu spumă. Decalajul cel mai mare între cantitatea de hemoglobină totală şi cantitatea respectivă de la sfîrşitul experimentului s-a înregistrat în acest din urmă caz.

Tabelul nr. 3

Variaţiile hemoglobinei totale (g %), hemoglobinei plasmatice (mg %), numărului de hematii şi numărului de trombocite/mm³ în cursul trecerii unei cantităţi de sînge prin sistemul de aspiraţie al aparatului inimă-plămîn artificial (cifre medii)

Aspiraţia	Testul	Martor	I	II	III	IV
		sînge colectat	15 min by-pass	30 min by-pass	45 min by-pass	60 min by-pass
Sînge	Hb. totală	14,13	14,10	14,00	14,00	13,90
	Hb. plasmatică	3	5	10	16	18
	Hematii	5 450 000	5 400 000	5 400 000	5 360 000	5 300 000
	Trombocite	260 000	255 000	245 000	205 000	175 000
Sînge (5 s) + aer (5 s)	Hb. totală	14,80	14,78	14,78	14,72	14,70
	Hb. plasmatică	3	11	29	40	49
	Hematii	4 720 000	4 695 000	4 628 000	4 600 000	4 590 000
	Tromboc'te	325 000	300 000	276 000	230 000	205 000
Sînge (2 s) + aer (2 s)	Hb. totală	14,95	14,82	14,75	14,61	14,55
	Hb. plasmatică	0	16	31	46	58
	Hematii	4 960 000	4 960 000	4 900 000	4 810 000	4 790 000
	Trombocite	300 000	285 000	220 000	195 000	158 000
Spumă	Hb. totală	15,10	14,96	14,87	14,69	14,59
	Hb. plasmatică	0	28	62	91	112
	Hematii	4 850 000	4 660 000	4 500 000	4 320 000	4 190 000
	Trombocite	320 000	308 000	280 000	228 000	179 000

b) *Hemoglobina liberă* din plasmă a crescut în acelaşi interval de timp cu 15 mg %, cînd s-a aspirat sînge, cu 46 mg cînd s-a aspirat sînge şi aer, alternanţa fiind de 5 secunde; cu 58 mg %, cînd alternanţa a fost de 2 secunde şi cu 112 mg %, cînd s-a aspirat continuu spumă.

c) *Numărul de hematii* a scăzut într-o oră cu 150 000/mm³ cînd s-a aspirat continuu sînge, cu 130 000/mm³ cînd s-a aspirat sînge şi aer la 5 secunde interval, cu 170 000/mm³, cînd intervalul a fost de 2 secunde şi cu 660 000/mm³ cînd s-a aspirat continuu spumă.

Scanned with OKEN Scanner

d) *Numărul de trombocite* a scăzut de asemenea, respectiv cu 85 000/mm³, 120 000/mm³, 142 000/mm³ și 141 000/mm³.

Din figura 2 în care sînt reprezentate grafic modificările testelor utilizate pentru aprecierea traumatismului sanguin produs de sistemul de aspirație, se pot constata următoarele fapte :

— cea mai traumatizantă manevră este aspirația continuă de spumă, iar cea mai puțin traumatizantă, aspirația continuă de sînge ;

— curbele tuturor indicatorilor sînt asemănătoare ca aspect, deosebindu-se numai prin mărimea unghiului de desfășurare ;

— hemoglobina liberă din plasmă și trombocitele prezintă modificările cele mai semnificative.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Dacă se compară cele două variante experimentale — perfuzia totală a organismului și trecerea sîngelui numai prin circuitul extracorporeal propriu, constituit de sistemul de aspirație al aparatului inimă-plămîn artificial — devin evidente cîteva deosebiri și anume :

a) Hemoglobina totală a scăzut cu aproximativ 0,60—0,70 g % în cursul a 60 minute de by-pass cardio-pulmonar total, depășind astfel chiar scăderea produsă numai de sistemul de aspirație al aparatului, cînd acesta a funcționat în condițiile cele mai traumatizante (aspirație continuă de spumă).

b) Concentrația plasmatică a hemoglobinei a crescut însă în medie cu 112 mg % în experiențele *in vitro* și numai cu 61,80 mg % în experiențele *in vivo*.

c) În timp ce numărul de hematii a scăzut progresiv cu aproximativ 150 000/mm³/oră cînd s-a experimentat în circuit extracorporeal propriu, în cursul perfuziei totale a organismului a scăzut cu aproximativ 60 000/mm³ numai în 20 minute, după care s-a înregistrat o creștere medie de 1 075 000/mm³ într-un interval foarte scurt.

d) În experiențele *in vivo* nu s-a putut evidenția un raport cantitativ între modificările indicatorilor din aceeași categorie, asemănător raportului stabilit în experiențele *in vitro*.

De exemplu, în acest din urmă caz, scăderea numărului de hematii s-a însoțit de creșterea corespunzătoare a hemoglobinei libere din plasmă, în timp ce în cursul perfuziei întregului organism, evoluția acestor indicatori a devenit discordantă după 20 minute.

Considerăm de mare importanță aceste observații în primul rînd pentru semnificația lor fiziopatologică, iar în al doilea rînd pentru valoarea pe care o conferă hemolizei ca indicator al traumatismului sanguin din cursul perfuziei totale a organismului.

Se știe astăzi că părțile cele mai traumatizante pentru masa sanguină circulantă în interiorul sistemelor de perfuzie artificială a organismului sînt locurile unde se produce spumă (coloana de înspumare a oxigenatorului de tip DeWall-Lillehei și sistemele de aspirație care produc un amestec turbulent de sînge și aer) și locurile unde există diferențe bruște

Scanned with OKEN Scanner

de calibru (canula arterială şi conectoarele defectuos construite). În general, pompele nu reprezintă factorul traumatizant cel mai important.

Este fapt cert că, în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total, hemoliza se datoreşte într-o mare măsură traumatizării mecanice a sîngelui produsă de trecerea acestuia prin circuitul biologic al aparatului. Ea nu poate fi însă considerată ca expresia absolută a acestui traumatism, dat fiind că procesul de hemoliză este mult mai complicat. Hemoglobina nu se află în globulul roşu ca într-o veziculă şi nu este nici măcar dispusă în compartimente mici, ci se află strîns legată chimic de însăşi structura celulară. Agenţii pur mecanici eliberează cu mare greutate pigmentul din hematii. Globulul roşu poate fi rupt în fragmente mici, fiecare particulă continuînd să-şi păstreze hemoglobina, dacă nu intervin hipotonia mediului, modificări ale conţinutului în K^+ sau CO_2 şi creşterea titrului de hemolizine specifice sau nespecifice, de tipul acidului cisvaccenic eliberat de ţesuturile traumatizate, substanţe hemolitice eliberate de resturile de sînge dintr-un circuit insuficient curăţat sau acelea apărute ca urmare a condiţiilor neadecvate de recoltare şi stocaj al sîngelui (2), (5), (7).

La cîine, globulele roşii se hemolizează cu mai mare uşurinţă în comparaţie cu hematiile umane, atunci cînd se efectuează perfuzii ale întregului organism. În condiţiile stocajului sîngelui canin recoltat de la mulţi donatori, hemoliza este favorizată de desele incompatibilităţi de subgrup la această specie. În 72% din cazurile noastre, hemoglobina plasmatică din sîngele colectat a fost de 20—80 mg % şi numai în 28% din cazuri s-a situat sub cifra de 20 mg %.

În afară de cauzele multiple care pot provoca hemoliza, concentraţia plasmatică a hemoglobinei din cursul perfuziei totale a organismului este condiţionată şi de fixarea şi transformarea hemoglobinei în sistemul reticulo-histocitar sau în alte părţi ale organismului, precum şi de eliminarea sa renală.

Din analiza comparativă a datelor obţinute în cele două categorii de experimente efectuate de noi, se poate vedea că în experienţele *in vivo* hemoglobina totală scade mai mult, iar hemoglobina plasmatică creşte mai puţin decît în experimentele *in vitro*.

Unii autori (8) pretind că descreşterea iniţială a hemoglobinei totale în cursul perfuziei întregului organism este datorită diluţiei sanguine sau amestecului de sînge proaspăt cu sînge hemolizat din maşină. Ipoteza pare a fi valabilă, dacă aprecierea se face numai pe baza acestor doi indicatori. Chiar şi în această eventualitate, ea se limitează însă numai la o scurtă perioadă de 15—20 minute de la începutul by-pass-ului cardio-pulmonar. Dacă se urmăreşte concomitent numărul de hematii, se vede că în acest moment se produce o hemoconcentraţie, care arată că reducerea hemoglobinei totale şi aplatizarea curbei de evoluţie a concentraţiei hemoglobinei plasmatice este consecinţa unei sustrageri a plasmei din sectorul intravascular.

Această supoziţie este în concordanţă cu cercetările lui Dow şi colaboratori (6), care susţin că în decursul by-pass-ului cardio-pulmonar total are loc sustragerea unei cantităţi de sînge din volumul circulant extracorporeal şi menţinerea acestuia în patul vascular al animalului perfuzat

Scanned with OKEN Scanner

(pentru asigurarea unei mase circulante și a unei presiuni arteriale adecvate) sau sechestrarea sa în organele de depozit (mai ales în teritoriul portal).

Acest fenomen cu incidență mare la începutul by-pass-ului cardio-pulmonar total este interpretat pînă în prezent ca expresia unui șoc anafilactoid, a spasmului formațiilor sfincteriene suprahepatice sau sinusoidale intrahepatice etc. (16).

În numeroase perfuzii totale experimentale efectuate de noi, existența sa a fost evidentă și ne-a oferit de asemenea o explicație pentru hemoconcentrația mai sus menționată.

Se știe că organismul dispune de mai multe posibilități de epurare a hemoglobinei plasmatice (8):

— fixarea sa în sistemul reticulo-histocitar și transformarea în pigmenți biliari, mecanismul fiind unic atunci cînd concentrația plasmatică a hemoglobinei nu depășește un anumit nivel (50 mg %).

— excreția prin rinichi (variabilă cu debitul renal) apare atunci cînd la cîine este depășit pragul renal de 50—100 mg %.

— catabolizarea intravasculară a hemoglobinei care este transformată în methemalbumină (Fairley).

Față de multitudinea cauzelor care pot provoca apariția și dispariția hemoglobinei libere din plasmă în cursul perfuziei totale a organismului, este evident faptul că acest indicator, luat izolat, nu are valoare semnificativă pentru aprecierea traumatismului sanguin produs de sistemul pompe-oxigenator, decît atunci cînd acesta funcționează în circuit propriu extracorporeal (3), (15).

În experiențele noastre *in vitro*, factorii de epurare a hemoglobinei plasmatice fiind înlăturați, s-a putut constata că în condiții obișnuite de lucru, partea cea mai traumatizantă a aparatului inimă-plămîn artificial utilizat (sistemul de aspirație din cardiotomie) produce un nivel mediu de hemoglobină plasmatică de 58 mg/100 ml/oră. Aspirația continuă de spumă ridică această valoare la 112 mg/100 ml/oră.

În consecință, concentrația plasmatică a hemoglobinei este utilă, dar insuficientă pentru aprecierea traumatismului sanguin produs în cadrul perfuziei totale a organismului. Ea trebuie coroborată în mod obligatoriu cu alți indicatori.

Numărul de hematii și hematocritul — apreciate izolat — au valoare mult mai mică din cauza posibilității de producere a hemoconcentrației. Ele pot da însă indicații prețioase asupra mecanismului fiziopatologic care se află la baza nivelului concentrației plasmatice a hemoglobinei dintr-un anumit moment al by-pass-ului cardio-pulmonar.

Dintre elementele figurate sanguine, trombocitele au avut o evoluție aproape similară, atît în experiențele *in vitro*, cît și în experiențele *in vivo*. Numărul de trombocite în comparație cu numărul de hematii este mai puțin afectat și de eventualele modificări ale volumului plasmatic. Numărul de trombocite a scăzut progresiv, constant, în cursul perfuziei totale a organismului, chiar și în cazurile care au prezentat hemoconcentrație (10), (18), (22), (24). De aceea, noi considerăm că acest indi-

Scanned with OKEN Scanner

cator al traumatismului sanguin produs de aparatul pompe-oxigenator are valoarea intrinsecă cea mai mare, dacă manipularea sîngelui din momentul începerii recoltării și pînă la începutul perfuziei organismului nu alterează rezistența și viabilitatea trombocitelor.

Într-o altă lucrare (21), noi am studiat sub acest aspect și alți indicatori (factorii coagulanți sanguini), care oferă oarecare posibilități de orientare.

Cîteva observații din cursul cercetărilor prezente merită de asemenea să fie subliniate.

În primul rînd este vorba de rezistența osmotică a hematiilor ca indicator al traumatismului sanguin în cursul perfuziei totale a organismului. Se știe că heparina — care se utilizează în acest caz în doze variabile — inhibă hemoliza, producînd creșterea rezistenței globulare (9). De asemenea, în datele prezentate se poate vedea că există o evidentă corelație între pH și gradul de fragilitate a eritrocitelor. Alte cercetări au subliniat importanța sfericității și coeziunii hematiilor, a modificărilor de membrană, a temperaturii asupra rezistenței osmotice a hematiilor (8), (9). Ținînd seama de aceste influențe multiple, fără a mai lua în considerare posibilitatea selecționării hematiilor celor mai rezistente pe parcursul unei perfuzii totale a organismului, reiese că rezistența globulară este testul cel mai incert și are însemnătate foarte redusă ca indicator al traumatismului sanguin produs de aparatul inimă-plămîn artificial. Din experiențele efectuate de noi a reieșit de altfel că nu există paralelism evident între curba concentrației plasmatice a hemoglobinei și aceea a rezistenței osmotice a hematiilor, decît după 70—80 minute de by-pass. Insistăm asupra acestui punct de vedere, pentru că în unele lucrări (19), determinarea rezistenței osmotice a hematiilor, înainte și la sfîrșitul by-pass-ului cardio-pulmonar, a fost utilizată ca indicator unic al traumatismului sanguin în cursul perfuziei totale a organismului, fără a fi corelat cu alți indicatori și fără a se urmări — cel puțin — dinamica sa la intervale de timp mai mici.

În al doilea rînd este vorba de acțiunea de protecție asupra elementelor figurate sanguine, atribuită dextranului.

În experiențele noastre, datele înregistrate au arătat o creștere mai redusă a hemoglobinei libere în soluția de dextran în comparație cu plasma. Considerăm că în perfuziile experimentale, dextranul poate fi utilizat pentru suspendarea hematiilor, evitîndu-se astfel și eventualele reacții de incompatibilitate de grupe sanguine.

În concluzie, complexitatea factorilor implicați în modificarea indicatorilor de traumatizare sanguină în cursul perfuziei totale a organismului nu permite folosirea lor izolată. Pentru o interpretare corectă a acestor modificări este necesară cercetarea lor concomitentă.

Numărul de trombocite, concentrația plasmatică a hemoglobinei, numărul de hematii și hematocritul, constituie grupul de teste de explorare a traumatismului sanguin cu posibilitățile cele mai mari de interpretare fiziopatologică, dacă sînt studiate concomitent la intervale de 10—15 minute în cursul perfuziei artificiale a organismului.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. ALLEN J. G., MOORE F. D., MORROW A. G. a. SWAN H. N., *Extracorporeal Circulation*, Springfield, Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1958, p. 150.
2. ANANIEV N. G., MUSEGHIAN S. A., LEVITSKAIA L. A., WAINRIB E. A., FRIED E. A., KOSLOV J. i MARTINOV L. N., Eksper. Hirurghia, 1958, nr. 3, p. 25.
3. BURAKOVSKI V. I. i sotrî, Eksper. Hirurghia, 1958, nr. 3, p. 31.
4. BURAKOVSKI V. I. i sotrî, Eksper. Hirurghia, 1958, nr. 3, p. 48.
5. BEST C. H. și TAYLOR N. B., *Bazele fiziologice ale practicii medicale*, București, Ed. medicală, 1958, p. 73.
6. DOW J. W., DICKSON J. F., HAMER N. A. J. a. GADBOYS . H. L., Transact. Amer. Soc. Artif. Intern. Org., 1959, vol. V, p. 240.
7. COHEN M., WARDEN H. E. a. LILLEHEI C. W., Surg. Gynec. Obstet., 1954, t. 98, p. 523.
8. FERBERS E. W. a. KIRKLIN J. W., J. Thorac. Surg., 1958, t. 36, nr. 1, p. 23.
9. GOODMAN I. S. și GILMAN A., *Bazele farmacologice ale terapeuticii*, București, Ed. medicală, 1960, p. 1248.
10. HARNAS S.S., Eksper. Hirurghia, 1960, nr. 6, p. 50.
11. IONESCU M. și PĂUȘESCU E., *Sistem eficient de aspirație a sîngelui din cardiotomie*, acest volum, p. 109.
12. KASCEVSKAIA L. A., Eksper. Hirurghia, 1958, nr. 4, p. 27.
13. KIRKLIN J. W., DU SHANE J. W., PATRICK R., HETZEL P. S., HARSHBARGER H. G. a. WOOD E. H., Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1955, t. 30, p. 201.
14. KIRKLIN J. W., DONALD D. E., HARSHBARGER H. G., HETZEL P. S., PATRICK R., SWAN J. C. a. WOOD E. H., Ann. Surg., 1956, t. 144, nr. 1, p. 2.
15. KIRKLIN J.W., PATRICK R. a. THEYE R., Thorax, 1957, t. 12, p. 93.
16. MC LEAN L. O. a. WEIL N. H., Circul. Res., 1956, t. 4, p. 546.
17. LEVITSKAIA L. A. i sotrî, Eksper. Hirurghia, 1958, nr. 3, p. 42.
18. LEVITSKAIA L. A., Eksper. Hirurghia, 1960, nr. 6, p. 71.
19. MANDACHE F., MATEESCU D., PRODESCU V., KÖVER GH., CONSTANTINESCU S., LUTESCU I., CIOPALĂ E., ROȘCA S., XENACHIS O., REPTA V., CANTARAGIU S. și MATEICA M., Chirurgia, 1960, nr. 3, p. 441.
20. MARINESCU V. și IONESCU M., *Probleme de actualitate în medicină*, București, Ed. medicală, 1960, p. 243.
21. MARINESCU V., PĂUȘESCU E., IONESCU M., IONESCU L. și RĂDULESCU ALICE, *Dinamica factorilor coagulanți și fibrinolitici sanguini în cursul perfuziei totale a organismului cu un aparat inimă-plămîn artificial în condiții de normotermie*, acest volum, p. 175.
22. MARION P., GOUNOT J., ESTANOVE S., ESTANOVE J. F. et GOUNOT R., Mém. Acad. Chir., 1960, t, 86, nr. 16—17, p. 462.
23. MEYER WEGENER N. u. NEY H. R., Der Chirurg., 1960, t. 1, p. 22.
24. PETROVSKI D. V. i SOLOVIEV C. N., Hirurghia, 1956, nr. 4, p. 17.
25. SHINOWARA, Amer. J. Clin. Path., 1954, t. 24, p. 696.
26. *** U. S. Arm. Forces Med. J., 1954, t. V., nr. 5, p. 693.
27. VIȘNEVSKI A. A. i ANANIEV M. G., Eksper. Hirurghia, 1958, nr. 3, p. 3.
28. WAINRIB E. A. i FRIED E. A., Eksper. Hirurghia, 1958, nr. 3, p. 9.
29. WAINRIB E. A. i sotrî, Med. prom. SSSR, 1956, nr. 2, p. 14.

Scanned with OKEN Scanner

IX DINAMICA SCHIMBURILOR GAZOASE ÎN OXIGENATORUL APARATULUI DE CIRCULAȚIE EXTRACORPOREALĂ ȘI ÎN PLĂMÎNUL ORGANISMULUI PERFUZAT

Alice Rădulescu,
Exacustodian Păușescu
Marian Ionescu *)

Din 1929, cînd Briukonenko (8) a efectuat prima perfuzie artificială experimentală a unui organism cu cordul exclus din circulație, au trecut peste 25 de ani, pînă cînd metoda a fost adusă în stadiul de a putea fi aplicabilă în clinică. Și dacă pînă în 1939, cînd Gibbon (18) a prezentat primele sale încercări de circulație extracorporeală, nu s-au mai publicat asemenea lucrări, după această dată studiile de laborator au devenit din ce în ce mai numeroase (1), (2), (4), (9), (13), (15), (19), (21), (26), (35), (40) și au suscitat în mod deosebit interesul clinicienilor (22), (23), (24), (25), (28), (31).

Aceste studii au avut obiective diferite, dar cele mai multe dintre ele au fost efectuate pentru a se găsi soluția cea mai adecvată de oxigenare a sîngelui. Faptul acesta este foarte semnificativ pentru importanța pe care o prezintă oxigenarea corectă în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total. Nu mai puțin semnificativ este de asemenea și faptul că în prezent, deși s-au propus metode diferite de oxigenare a sîngelui și tipuri diferite de oxigenatoare, problema nu a fost rezolvată complet.

Astfel, însăși ideea veche a folosirii țesutului pulmonar propriu (plămînul autogen) (7), (11), (14), (34), (43) sau a plămînului intact al unui donator (plămînul omolog și plămînul heterolog) (2), (33), în scopul oxigenării sîngelui în cursul perfuziei întregului organism, cu toate că a rămas o preocupare minoră în literatura referitoare la circulația extracorporeală, dovedește prin recurența sa că diferitele tipuri de oxigenatoare imaginate pînă acum prezintă încă deficiențe.

În general, metodele de oxigenare artificială a sîngelui au la bază principiile cunoscute din domeniul perfuziei organelor izolate — anume barbotarea acestuia cu oxigen sau crearea unei pelicule fine de sînge într-o atmosferă care conține acest gaz în proporție mai mare de 98%.

*) Asistență tehnică : Eveline Iliescu

Scanned with OKEN Scanner

Dispozitivele de oxigenare care folosesc primul procedeu sînt cunoscute sub denumirea de oxigenatoare cu coloană de înspumare sau oxigenatoare cu bule și prezintă unele particularități de construcție legate de autorul care le-a conceput (Helmsworth, DeWall, Clark, Clowes) (23), (37).

Oxigenatoarele din a doua categorie realizează pelicule fine sanguine, fie prin scurgerea sîngelui pe ecrane verticale, imobile (tipul Gibbon), fie prin trecerea sa de-a lungul unor suprafețe mobile (tipul Björk) (4), (5), (6).

În sfîrșit, un alt tip de oxigenator este oxigenatorul cu membrană (Kolff), pe care adepții săi îl prezintă ca cel mai fiziologic, dat fiind că întocmai ca în alveolă, contactul dintre sînge și oxigen este mediat de o membrană artificială (12).

Dintre aceste trei tipuri de dispozitive de oxigenare artificială a sîngelui, oxigenatorul cu discuri rotative pare a da totuși rezultatele practice cele mai bune. Combinat cu drenajul prin cădere de la organismul perfuzat și cu o singură pompă De Bakey pentru a împinge sîngele oxigenat din nou în organism, sistemul se caracterizează prin simplicitate, stabilitate și ușurință de manipulare. Esmond, Demetriades și Cowley (16) au propus înlocuirea oxigenatorului cu discuri rotative, construit din oțel inoxidabil, cu oxigenatoare de același tip, construite din material plastic, care pot fi utilizate o perioadă scurtă de timp, în scopul de a înlătura inconvenientele unei curățiri și sterilizări repetate timp lung.

Nici unul dintre aceste tipuri de oxigenatoare nu este perfect. Ele realizează într-adevăr oxigenarea și depurarea de bioxid de carbon a sîngelui, dar eficiența lor este limitată de debitul sîngelui, de nocivitatea materialului de construcție față de elementele figurate și alte constante biologice ale sîngelui, de volumul mare de sînge necesar pentru a avea randament maxim și de lipsa posibilității de adaptare la variabilitatea considerabilă a factorilor care pot influența captarea oxigenului de către organism în cursul circulației extracorporeale. În grupul acestor din urmă factori, Cheng (10) include: 1) nivelul metabolic individual; 2) factori neuro-hormonali; 3) temperatura; 4) debitul arterial; 5) concentrația hemoglobinei; 6) presiunea parțială a oxigenului; 7) pH-ul, care poate influența consumul de oxigen prin efectul Bohr și efectul asupra complexelor enzimatice; 8) presiunea arterială; 9) presiunea venoasă; 10) volumul sîngelui; 11) anestezia.

De aceea, practic apare dificilă realizarea uneia dintre cele mai importante funcțiuni pe care ar trebui să le îndeplinească un plămîn artificial ideal și anume saturația sîngelui cu oxigen la orice debit pînă la 5 000 ml/min, independent de saturația sîngelui venos la intrarea în dispozitiv, fără ca presiunea parțială a oxigenului în sîngele arterializat să depășească cifra de 250—300 mm Hg pentru o presiune a gazului în oxigenator egală cu presiunea atmosferică.

Evaluarea eficacității unui oxigenator este nu numai utilă, ci obligatorie înainte de a-l folosi în tratamentul chirurgical al leziunilor intracardiace în clinică. Cunoașterea aplicabilității clinice a oxigenatorului nostru a fost scopul lucrării pe care o prezentăm.

Scanned with OKEN Scanner

MATERIAL ŞI METODĂ

Experienţele s-au făcut pe un număr de 23 cîini care au fost supuşi unui by-pass cardio-pulmonar total pe o durată variabilă. Intervenţia a fost efectuată sub anestezie generală (morfină-evipan sodic-succinilcolină) şi intubaţie traheală (oxigen). Aparatul de circulaţie extracorporeală folosit a fost descris în altă lucrare (30).

S-a folosit un oxigenator cu discuri ondulate, rotative, construit din oţel inoxidabil şi sticlă pirex siliconată. Deoarece volumul sîngelui într-un asemenea oxigenator trebuie să fie menţinut relativ constant pentru ca eficacitatea oxigenării să fie maximă şi să prezinte siguranţă funcţională, oxigenatorul a fost prevăzut cu un dispozitiv electronic de control al variaţiilor nivelului sanguin. Acest dispozitiv electronic încetineşte turaţia pompei arteriale şi măreşte turaţia pompei venoase sau, invers, măreşte turaţia pompei arteriale şi micşorează turaţia pompei venoase, aşa încît nivelul sîngelui din oxigenator creşte sau scade (42).

Debitul de perfuzie a fost aproximativ egal cu debitul cardiac bazal (calculat după formula lui Leland C. Clark), iar debitul de gaz din oxigenator a fost de 10—20 l/min, proporţiile amestecului gazos fiind de 98,5 % oxigen şi 1,5 % bioxid de carbon. Presiunea parţială a oxigenului din sînge realizată în oxigenator a fost cuprinsă între 135 şi 280 mm Hg şi a fost măsurată continuu cu un electrod Clark. Eliminarea bioxidului de carbon din oxigenator a fost măsurată cu un capnograf, la ieşirea şi intrarea în oxigenator.

Saturaţia în oxigen a sîngelui s-a determinat cu un oximetru Atlas Universal în cuvă, verificat periodic cu determinări paralele efectuate la un aparat Van Slyke manometric, după metoda Van Slyke — O'Neill. Pentru aceste determinări, în cursul perfuziei artificiale s-au recoltat simultan probe de sînge venos amestecat şi sînge arterializat. Momentele recoltării probelor de sînge pe durata unui experiment au fost : I) preanestezia ; II) sînge colectat (probe de sînge arterial) ; III-IV-V în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total ; VI) postoperator (probe de sînge venos şi sînge arterializat, recoltat din 10 în 10 minute, în etapele III-V şi din 60 în 60 minute în etapa VI).

REZULTATE

I. *Relaţia dintre durata perfuziei, oxigenarea sîngelui şi consumul de oxigen*

În tabelul următor sînt prezentate valorile medii ale hemoglobinei, oxihemoglobinei şi volumelor de oxigen din sîngele arterial şi venos recoltat înainte şi în timpul by-pass-ului cardio-pulmonar total.

Indicatorul	Animal preanesteziat		Minute de perfuzie					
			0—30		30—60		60—100	
	A	V	A	V	A	V	A	V
Hemoglobina g %	17,8	17,8	16,8	16,8	15,9	15,9	15,8	15,8
Oxihemoglobina %	99,0	89,0	96,3	69,9	96,3	76,5	98,3	67,5
Volume de oxigen %	24,0	21,2	21,5	15,6	20,5	15,3	21,0	14,8

Scanned with OKEN Scanner

Din acest tabel se poate observa că oxigenatorul a realizat o saturație cu oxigen de 96,3—98,3% în tot timpul funcționării sale. Saturația cu oxigen a sîngelui venos a oscilat între limite mai mari (67,5—76,5%).

Dacă se ia în considerare faptul că pentru a se institui perfuzia, organismul este supus unei scurte perioade de hipotensiune şi hipoxie

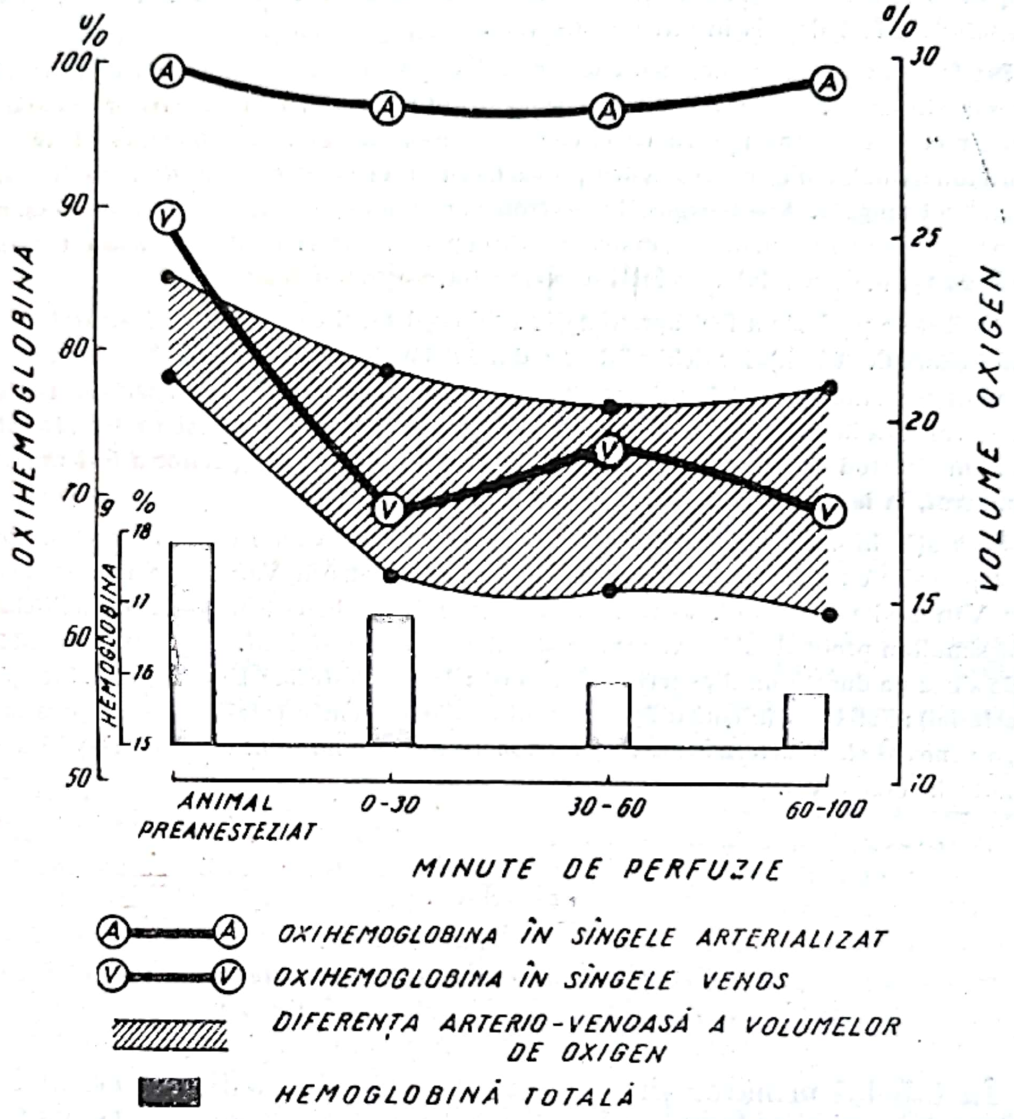


Fig. 1. — Relația dintre durata perfuziei totale a organismului şi eficiența oxigenatorului.

(canularea transatrială a celor două vene cave) devine explicabilă diferența mare de saturație arterio-venoasă (26,4%), semnalată în primele 30 minute de by-pass cardio-pulmonar total.

După acest interval de timp, diferența de saturație arterio-venoasă s-a redus la 19,8% în perfuziile cu durată sub 60 minute. Se poate observa o tendință de creştere a diferenței de saturație arterio-venoasă în perfuziile de lungă durată (fig. 1).

În general, hemoglobina totală a scăzut în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total cu 1 g %. Între curba de evoluție a hemoglobinei totale și aceea a volumelor de oxigen a existat un evident paralelism (fig. 1).

II. *Efectul modificării debitului de perfuzie asupra oxigenării sîngelui și consumului de oxigen*

Din figura 2 se poate vedea că în limitele unui debit de perfuzie de 60—80 ml/kg/min și a unei turații a discurilor oxigenatorului de 100—120/min, consumul de oxigen a crescut de la 2,25 la 5,28 cm³/kg/min.

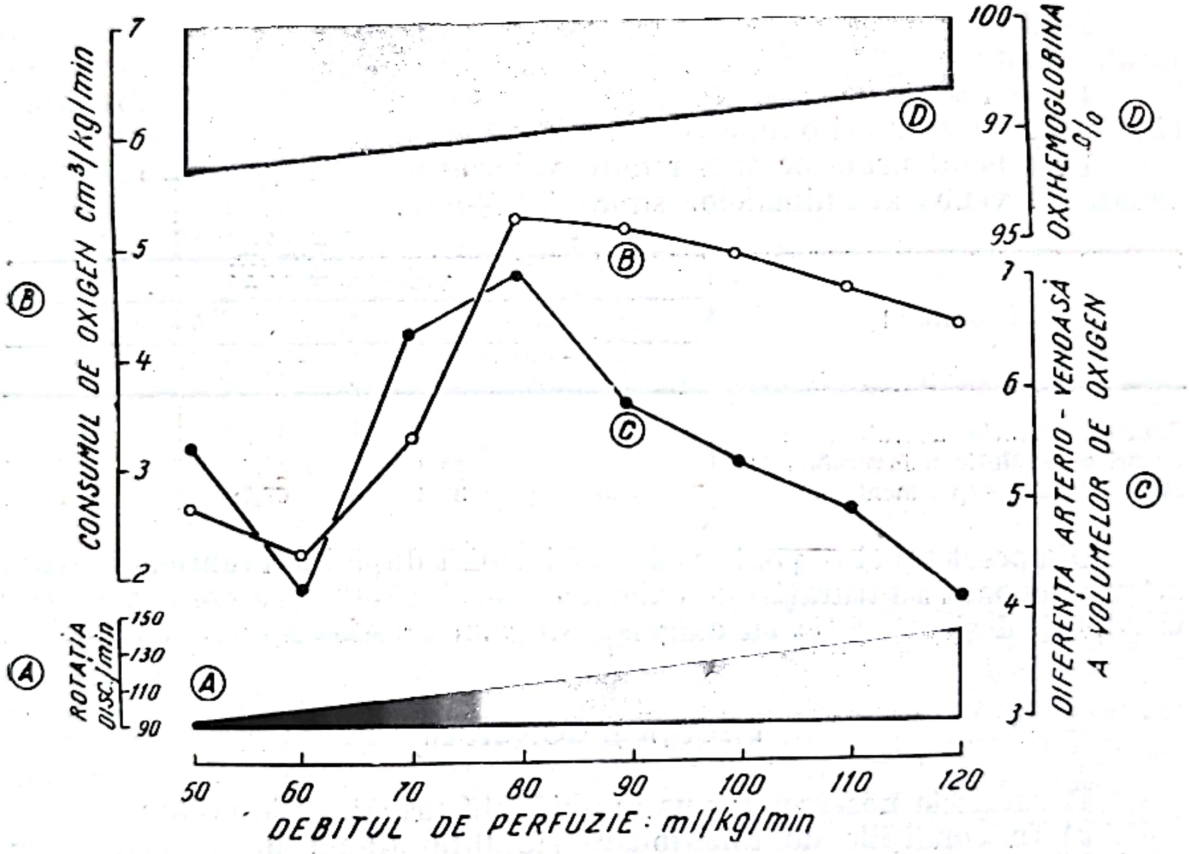


Fig. 2. — Relația dintre debitul de perfuzie, randamentul oxigenatorului și eficiența perfuziei.

Perfuzînd organismul cu un debit cuprins între 80 și 120 ml/kg/min, la o turație a discurilor oxigenatorului de 120—140/min, s-a observat o scădere a consumului de oxigen de la 5,28 la 4,30 cm³/kg/min.

Diferența arterio-venoasă a volumelor de oxigen a urmat în general aceeași curbă, cu excepția perfuziilor cu debit peste 80 ml/kg/minut.

Din același grafic reiese că scăderea consumului de oxigen nu se produce pe seama saturației cu oxigen a sîngelui în oxigenator, ci pe seama reducerii diferenței arterio-venoase de saturație cu oxigen.

Scanned with OKEN Scanner

III. *Efectul hemolizei şi acidozei asupra oxigenării sîngelui*

Grupînd cazurile noastre după intensitatea hemolizei, am observat că evoluţia oxihemoglobinei din sîngele arterializat nu a fost influenţată în mod deosebit de creşterea cantităţii de hemoglobină liberă din plasmă. Ea a crescut de la 96,4% (valoarea corespunzătoare unei cantităţi de hemoglobină plasmatică sub 50 mg %) la 98% (valoare corespunzătoare unei cantităţi de hemoglobină plasmatică de 230 mg %).

Acest fapt s-a însoţit de scăderea pH-ului de la 7,30 la 6,94 (fig. 3).

IV. *Evoluţia postperfuzională a schimburilor gazoase pulmonare*

Dintre animalele care au fost puse în stare de by-pass cardio-pulmonar total, 10 au fost urmărite un interval de timp de 1—10 ore postoperator.

Eficienţa ventilaţiei pulmonare şi consumul de oxigen au fost apreciate prin determinări oximetrice în sîngele arterial şi sîngele venos.

În tabelul următor sînt redate valorile oxihemoglobinei în sîngele arterial şi venos al animalelor supravieţuitoare.

Indicatorul	Ore postoperator			
	1—5		5—10	
	A	V	A	V
Cazuri cu evoluţie favorabilă (6)	81,1	50,7	89,0	53,0
Cazuri cu evoluţie nefavorabilă (4)	40,0	15,8	48,4	14,3
Media tuturor experimentelor	60,5	33,2	68,7	35,1

Din acest tabel se poate vedea că imediat după intervenţie, diferenţa arterio-venoasă a saturaţiei de oxigen a fost de 27,3% şi a crescut ulterior la 33,6%, deşi saturaţia cu oxigen a sîngelui arterial a crescut cu 8,2%.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Rezultatele noastre au pus în evidenţă următoarele fapte :

a) În condiţiile de funcţionare stabilite (debit de perfuzie 80—100 ml/kg/min şi rotaţia discurilor 120/min), oxigenatorul cu discuri a realizat o saturaţie de oxigen în medie de 96,3—98,3%.

Sîntem de părere, împreună cu Meyer-Wegener (32), că un bun oxigenator trebuie apreciat prin capacitatea de a elimina bioxidul de carbon fără a produce hipocapnie şi de a oxigena hemoglobina la procente mai mari de 96%, indiferent de debit, fără a traumatiza sîngele.

Oxigenatorul aparatului pe care îl folosim poate încărca sîngele cu o cantitate mare de oxigen cu un traumatism minim.

b) În timpul by-pass-ului cardio-pulmonar total au existat momente în care consumul de oxigen a crescut mult. Aceste momente sînt : perioada imediat următoare conectării organismului la linia venoasă a aparatului

Scanned with OKEN Scanner

și perioada finală a perfuziilor totale care au depășit 60 minute. În primul caz explicația nu poate fi alta decît plata datoriei de oxigen contractată în scurta perioadă de hipoxie inerentă canulării transatriale a celor două vene cave și adaptării organismului la noul regim hemodinamic. Alte observații din literatură sprijină acest punct de vedere. Cheng (10) comu-

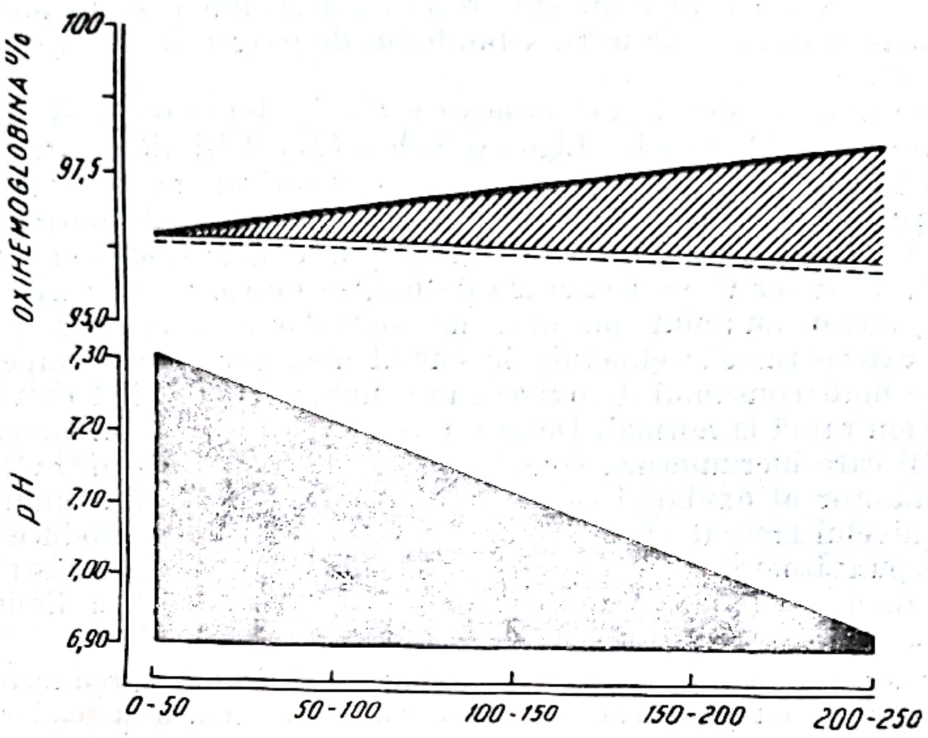


Fig. 3. — Relația dintre nivelul hemoglobinei plasmatice și eficiența oxigenatorului.

nică de asemenea că în ceea ce privește consumul de oxigen în cursul perfuziei se observă o remarcabilă stabilitate, chiar atunci cînd durata ei este de 4 ore (a lucrat cu pămînt omolog în loc de oxigenator !) cu excepția primelor 45—60 minute, cînd consumul de oxigen crește. În cel de-al doilea caz considerăm că factorii patogenici principali sînt hemoliza și acidoza.

c) Debitul de perfuzie a influențat în mod favorabil consumul de oxigen pînă la valoarea de 80 ml/kg/min, după care, deși s-a îmbunătățit saturația cu oxigen a sîngelui arterializat, consumul de oxigen a scăzut progresiv ; scăderea consumului de oxigen în timpul perfuziilor cu debit peste 80 ml/kg/min s-a realizat, deci, numai pe seama reducerii diferenței arterio-venoase a saturației cu oxigen (fig. 2).

Limitarea consumului de oxigen în perfuziile cu debite mai mari de 80 ml/kg/min — în general traumatizante — poate fi consecința modificării capacității de cedare a oxigenului de către hemoglobină în condițiile eliberării ei din hematii.

Dacă vom considera de exemplu, că masa sanguină a unui cîine de 17 kg este 1 700 ml și că acest animal are 15 g hemoglobină/100 ml sînge un calcul va arăta că, pentru o concentrație plasmatică a hemoglobinei în

valoare de 250 mg %, cantitatea sa de hemoglobină funcţională se reduce cu aproximativ 4,25 g/100 ml sînge. Hemoglobina plasmatică împreună cu oxigenul constituie o oxihemoglobină foarte stabilă, aşa încît aceste 4,25 g hemoglobină/100 ml sînge nu vor mai ceda la nivelul ţesuturilor oxigenul pe care-l transportă.

Însăşi acidoza care însoţeşte creşterea nivelului hemoglobinei plasmatice poate fi cauza tulburării schimbului de oxigen între sînge şi ţesuturi (fig. 3).

Importanţa acidozei în efectuarea acestui schimb reiese şi din lucrările lui Senning (38) şi ale lui Ligou şi Nahas (27). Ultimii autori citaţi au arătat că preluarea de oxigen de către organism rămîne constantă chiar şi în timpul hipercapniei, dacă pH-ul se menţine în limite normale. Cînd însă intervine acidoza, preluarea oxigenului din sînge tinde să fie mai scăzută. Această descreştere a captării de oxigen de către ţesuturi, poate fi mascată, într-o anumită măsură, de stimularea sistemului simpato-adrenal; catecolaminele eliberate în cursul unei perioade de hipercapnie vor creşte mult consumul de oxigen, însă numai cu condiţia ca pH-ul să poată reveni rapid la normal. De aceea se pare că ipoteza lui Gesell (citat după (27)) care incriminează concentraţia ridicată de ioni de hidrogen ca factor inhibitor al oxidaţiei celulare, explică de ce în cazul unui pH în acidoză, nivelul crescut al catecolaminelor plasmatice nu produce o creştere corespunzătoare a consumului de oxigen sau de ce administrarea de noradrenalină în condiţii clinice are o valoare terapeutică limitată în cazurile la care pH-ul este scăzut.

Creşterea vitezei de circulaţie a sîngelui şi, implicit, reducerea timpului de contact cu ţesuturile pot contribui de asemenea la scăderea consumului de oxigen în cursul perfuziilor cu debite peste 80 ml/kg/min. Această presupunere este confirmată de faptul că dacă presiunea venoasă creşte în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total, creşte şi consumul de oxigen (10).

d) Pe măsură ce creşte hemoglobina plasmatică, pare a se produce modificarea structurii chimice a acesteia şi, implicit, a comportamentului său faţă de oxigen (fig. 3).

După părerea lui Hyman (20), care a studiat potenţialele oxido-reducătoare din sînge şi ţesuturi în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total, s-ar produce şi o tulburare importantă a metabolismului oxidativ şi energetic, constînd în transformarea stabilă a citocromului din forma feroasă în forma ferică şi a hemoglobinei în methemoglobină.

Apariţia methemoglobinei sau a cathemoglobinei, într-o anumită cantitate în sîngele de perfuzie, ar putea fi o cauză a aşa-zisei „intoxicaţii cu oxigen". Este de presupus că presiunea parţială crescută a oxigenului din plasmă poate produce oxidarea hemoglobinei plasmatice într-o formă de oxihemoglobină stabilă, mai ales în oxigenatoarele cu coloană de înspumare. Se realizează astfel o reducere progresivă a eliberării de oxigen pentru ţesuturi, deşi cantitatea de oxihemoglobină din sînge este crescută.

Astfel s-ar putea explica modificările de tip ischemic ale miocardului (3), (39) şi modificările electroencefalografice cu aceeaşi semnificaţie (29) în cazuri care, după datele oximetrice, nu puteau fi explicate.

Scanned with OKEN Scanner

Asupra mecanismului intoxicației cu oxigen din cursul perfuziei artificiale a organismului, ipoteza cea mai răspîndită — și totuși mult controversată — este aceea a formării de bule gazoase în sistemul artificial de perfuzie atunci cînd presiunea parțială a oxigenului în plasmă este foarte mare și/sau a producerii fenomenului de cavitație (36).

Soluția de a se corecta consecințele unei perfuzii la debit mic printr-o supraoxigenare nu pare a fi deci acceptabilă din cauza acțiunii traumatizante a hiperoxigenării, a formării microbulelor de gaz și a apariției methemoglobinemici. Utilizarea „principiului venei azigos" în perfuzia artificială a organismului (11), deși permite o perfectă oxigenare a sîngelui, nu realizează în țesuturi condițiile unui metabolism normal, din cauza debitului de 10 ori mai mic decît debitul cardiac bazal; acidoza metabolică este foarte frecventă și severă în aceste cazuri.

e) Posibilitățile plămînului de a asigura postoperator o oxigenare suficientă se reduc foarte mult.

Din datele noastre se poate vedea că deși există tendința de a se îmbunătăți arterializarea sîngelui, diferența arterio-venoasă a saturației cu oxigen a sîngelui crește, ceea ce înseamnă, fie că organismul plătește datoria de oxigen contractată în cursul perfuziei totale, fie că imediat după intervenție, se află în cursul unei perioade de hipoxie în care continuă să contracteze datorie de oxigen. Dat fiind că față de saturația cu oxigen a sîngelui în timpul perfuziei totale, saturația sa postoperatorie este mai joasă, deși plămînul este ventilat suficient cu ajutorul aparatului de respirație artificială, înseamnă că pe timpul excluderii funcționale a plămînului se produc impermeabilizarea parțială a membranei alveolare și/sau modificări ale circulației pulmonare. Asupra ultimului aspect există date în literatură care au demonstrat importanța modificărilor circulației pulmonare în condițiile unei hipoventilații temporare (17).

În concluzie, oxigenarea eficientă a sîngelui în cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total implică urmărirea riguroasă a numeroșilor parametri care o condiționează și anume : ventilația pulmonară preoperatorie, randamentul oxigenatorului (presiunea parțială a oxigenului în oxigenator și eliminarea bioxidului de carbon din oxigenator), debitul de perfuzie, pH-ul sîngelui, temperatura sîngelui, gradul hemolizei, funcționarea capcanei de gaze de pe linia arterială.

Postoperator, ventilația judicios controlată a plămînului, pe o anumită perioadă de timp, condiționează amendarea rapidă a celor mai însemnate tulburări apărute în cursul perfuziei artificiale.

BIBLIOGRAFIE

1. ANANIEV M. G., MUSEGHIAN S. A., LEVITSKAIA L. A., WAINRIB E. A., FRID E. A., KOZLOV I. i MARTINOV L. M., Eksper. Hirurghia, 1958, nr 3, p. 25.
2. ANDREASON A. T. a. WATSON F., Brit. J. Surg. 1953, t. 41, p. 95.
3. BAGDONAS A. A., STUCKEY J. H., PIERCE J., AMER N. S. a. HOFFMAN B. F., Amer. Heart J., 1961, t. 61, nr. 2, p. 206.
4. BJÖRK V. O., Acta chir. scand., 1948, t. 96, supl. 137, p. 1.

5. BJÖRK V. O., Acta chir. scand., 1959, t. 117, nr. 1—2, p. 27.
6. BJÖRK V. O. a. RODRIGUEZ L., Acta chir. scand., 1959, t. 117, nr. 1—2, p. 31.
7. BLANCO G. a. BAILLEY C. P., Transact. Amer. Soc. Artif. Intern. Org., 1959, t. V, p. 157.
8. BRIUKONENKO S., J. Physiol., 1929, nr. 27. p. 257.
9. BURAKOVSKI V. I., Hirurghia, 1955, nr. 9, p. 14.
10. CHENG H., KUSUNOKI T., BOSHER L. H., MC ELVEIN R. B. a. BLAKE D. A., Transact Amer. Soc. Artif. Intern. Org., 1959, t. V, p. 273.
11. COHEN M., WARDEN H. E. a. LILLEHEI C. W., Surg. Gynec. Obstet., 1954, t. 98, p. 523.
12. CRESCENZI A. A., HOFSTRA P. C., DI BENEDETTO A., SZE K. C., FOSTER B. H., GLASS P., CLAFF C. L. a. COOPER P., Transact. Amer. Soc. Artif. Intern. Org., 1959, t. V, p. 148.
13. DENNIS CL., KARLSON K. E., EDER W. P., NELSON R. M., EDDY F. D. a. SANDERSON D., Surg., 1951, t. 29, p. 697.
14. DODRILL F. D., HILL E. a. GERISH R., J. Thorac. Surg., 1952, t. 24, p. 134.
15. DONALD D. E., HARSHBARGER H. G., HETZEL P. S., PATRICK R. T., WOOD E. H. a KIRKLIN J. W., Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1955, t. 30, p. 113.
16. ESMOND W. G., DEMETRIADES A. D. a. COWLEY R. A., Transact. Amer. Soc. Artif. Intern. Org., 1959, t. V, p. 163.
17. FEDEROVA K. N., Patol. Fiziol. i Eksperim. Terap. 1961, nr. 1, p. 51.
18. GIBBON J. H., Surg. Gynec. Obstet., 1939, t. 69, p. 602.
19. HELMSWORTH J. A., CLARK L. C., KAPLAN S. a. SHERMAN R. T., J. Thorac. Surg., 1953, t. 26, p. 617.
20. HYMAN E. S., Transact. Amer. Soc. Artif. Intern. Org., 1959, t. V, p. 257.
21. KASCEVSKAIA L. A., Eksper. Hirurghia, 1958, t. 4, p. 127.
22. KIRKLIN J. W., DU SHANE J. W., PATRICK R., HETZEL P.S., HARSHBARGER H. G. a. WOOD E. H., Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1955, t. 30, p. 201.
23. KIRKLIN J. W., DONALD D. E., HARSHBARGER H. G., HETZEL P. S., PATRICK R., SWAN J. C. a. WOOD E. H., Ann. Surg., 1956, t. 144, nr. 1, p. 2.
24. KIRKLIN J. W., PATRICK R. a. THEYE R., Thorax , 1957, t. 12, p. 93.
25. KIRKLIN J. W., ELLIS H., MC GOON D., DU SHANE J. W. a. SWAN J. C., J. Thorac. Surg., 1959, t. 37, nr. 1, p. 22.
26. LEVITSKAIA L. A., Eksper. Hirurghia, 1958, nr. 3, p. 42.
27. LIGOU J. D. a. NAHAS G. G., Transact. Amer. Soc. Artif. Intern. Org., 1959, t. V, p. 279.
28. LILLEHEI C. W., COHEN M., WARDEN H. S., READ R. C., AUST J. B., DE WALL R. A. a. VARCO R. L., Ann. Surg., 1955, t. 142, p. 418.
29. MARGULIS M. S., OSTROVSKI S. I., Eksper. Hirurghia, 1960, t. 6, p. 86.
30. MARINESCU V. şi IONESCU M., *Probleme de actualitate în medicină*, Bucureşti, Ed. medicală, 1960, p. 243.
31. MELROSE D. C. a. IAN AIRD., Brit. Med. J., 1953, t. 2, p. 57.
32. MEYER-WEGENER H. u. NEV H. R., Der Chirurg., 1960, t. 1.
33. MUSTARD W. T. a. CHUTE A. L., Surg., 1951, t. 30, p. 684.
34. MUSTARD W. T., SAPERSTEIN W. a. PAV D., J. Thorac. Surg., 1958, t. 36, p. 479.
35. PETROVSKI B. V. i SOLOVIEV G. M., Hirurghia, 1956, nr. 4, p. 17.

Scanned with OKEN Scanner

X DINAMICA FACTORILOR COAGULANȚI ȘI FIBRINOLITICI SANGUINI ÎN CURSUL PERFUZIEI TOTALE A ORGANISMULUI CU UN APARAT INIMĂ-PLĂMÎN ARTIFICIAL ÎN CONDIȚII DE NORMOTERMIE

Prof. Voinea Marinescu
Exacustodian Păușescu
Marian Ionescu
Ludovic Ionescu
Alice Rădulescu *)

Sîngerarea excesivă, uneori fatală, și tromboza postoperatorie constituie în prezent complicațiile cele mai redutabile ale circulației extracorporeale în normotermie (13), (15), (21), (49), neputîndu-se stabili cu certitudine natura tulburării și veriga la care ea începe.

Unele cercetări sugerează posibilitatea ca insuficiența mecanismului hemostatic al organismului după perfuzie totală să fie produsă de consumarea inițială exagerată a factorilor coagulanți și epuizarea lor consecutivă (15), (59), (60). Este cunoscut că în timpul formării tromboplastinei, în profaza coagulării, activitatea factorului Christmas (P.T.C.) crește paralel cu scăderea globulinei antihemofilice (A.H.G.), a P.T.A. (plasma tromboplastinantecedent) și a factorului X (factor Stuart-Prower) (5), (9), (30). Modificările activității A.H.G. sînt considerate, după unii autori (15), (31), similare în cursul circulației extracorporeale cu acelea apărute în diverse alte condiții în care s-au evidențiat stări de hipercoagulabilitate, ca șocul traumatic, șocul hemoragic, ocluzia intestinală, narcoza etc (5), (50), (53). În cursul perfuziei totale a organismului, accelerarea mecanismului coagulării duce la epuizarea funcțională a A.H.G. și poate fi unul din factorii care generează hemostaza defectuoasă întîlnită uneori după intervențiile pe inima deschisă, cu ajutorul circulației extracorporeale (21), (36). În aceste cazuri s-a încercat să se explice scăderea A.H.G. prin acțiunea factorilor care produc hemoliza (suprafața rezervoarelor, ocluzia pompelor, oxigenarea și agitarea sîngelui pe care ea o implică) sau a produșilor rezultați din distrugerea globulelor roșii (12), (15).

Alte date plasează deficiența hemostatică în scăderea remarcabilă a trombocitelor, produsă de aceiași factori. Acest fapt se observă atît în cursul perfuziei totale a organismului, cît și în urma trecerii sîngelui prin circuitul biologic al aparatului, în experiențe realizate *in vitro*. În cazul

*) Asistență tehnică: Mar'a Racotă.

Scanned with OKEN Scanner

din urmă, scăderea trombocitelor pare a fi cauza exclusivă a tulburărilor de coagulare, dat fiind că de cele mai multe ori nu s-a observat afectarea semnificativă a celorlalţi factori coagulanţi sau activarea sistemului fibrinolitic (27), (31). Explicarea sîngerării postperfuzionale prin scăderea numărului de trombocite a fost corelată de unii autori cu efectul antiheparinic al trombocitelor. Dacă în cursul perfuziei totale apare o reducere pronunţată a trombocitelor, cantitatea de heparină necesară pentru menţinerea incoagulabilităţii sanguine se micşorează aproape exponenţial şi se creează astfel o „supraîncărcare autogenă" cu heparina iniţial fixată de numărul de trombocite dispărute (13). Efectul favorabil al administrării de „concentrate" de trombocite în cazurile însoţite de trombocitopenie marcată, progresivă, este adus drept argument în sprijinul acestui punct de vedere.

Studiile privind faza întîia a coagulării şi în special activitatea protrombinei şi utilizarea ei nu au permis concluzia apariţiei vreunei anomalii. Nileson şi Swedberg (31) semnalează scăderea protrombinei de la o medie de 72% la 55% şi a proaccelerinei de la 106% la 31% în cursul circulaţiei extracorporeale. Aprecierea corectă a acestei scăderi nu se poate face însă decît cu condiţia ca să se prevină cu heparină o coagulare intravasculară şi ca fibrinoliza să nu fi devenit o problemă dominantă. Dacă se produce coagularea sau se dezvoltă fibrinolizine la titru înalt, protrombina şi factorii acceleratori ai coagulării se pot consuma sau distruge rapid. Activarea sistemului proteolitic sanguin determină distrugerea protrombinei, dar mai ales a proaccelerinei, pînă la epuizare.

Dacă perfuzia organismului nu se realizează într-un regim corespunzător de presiune şi de oxigenare pot apărea şi modificări primare ale ale acestei faze, ca urmare a alterării funcţiei hepatice (47).

În general însă, faza întîia a coagulării, a transformării protrombinei în trombină, a fost mai puţin studiată în cursul perfuziei totale a organismului. Există cîteva circumstanţe care au dus la această situaţie şi anume: *a*) majoritatea testelor de coagulare obişnuite, referitoare la această fază, sînt lipsite de sensibilitatea necesară pentru a permite o detectare precisă a procesului şi a exclude complet oscilaţiile inerente ale testelor *in vitro*; *b*) generarea tromboplastinei, în timpul coagulării normale sau anormale, ocupă un timp mai lung decît toate fazele următoare la un loc şi pare o fază mai potrivită pentru a explora modificările coagulării, cu atît mai mult cu cît procesul implică şi prezenţa unei cantităţi suficiente şi starea funcţională normală a protrombinei, factorilor V, VII, VIII, IX, X şi a fibrinogenului; *c*) utilizarea heparinei — anticoagulant predominant antitrombinic —, pentru incoagulabilizarea sîngelui în cursul perfuziei totale a organismului, face mai dificilă şi mai incertă explorarea acestei faze; *d*) modificările cantitative remarcabile ale fibrinogenului au îndreptat atenţia cercetătorilor mai ales către sistemul fibrinolitic sanguin (4), (11), (33), (48).

Foarte numeroase cercetări efectuate în cursul circulaţiei extracorporeale sau în condiţii experimentale similare se referă la posibilitatea activării acestui sistem. După unele constatări, activarea sistemului fibrinolitic se produce aproape constant, dar de cele mai multe ori ea se reduce

Scanned with OKEN Scanner

la o scurtă perioadă intra- și postoperatorie și singură, chiar cînd este considerabilă, nu poate fi cauza hemoragiei ; pentru apariția sîngerării este necesar să se adauge și alte defecte de coagulare (13), (15), (20), (21), (31), (49).

Activarea sistemului fibrinolitic se poate realiza pe căi diferite. Simpla prezență a trombusului de sînge sau fibrină — consecință a unei heparinizări insuficiente — pare a stimula ritmul de activare a fibrinolizinei. Este de asemenea posibil ca trombusul sau trombina ori tromboplastina să inactiveze antifibrinolizina, care în mod normal se află în cantitate mare în sînge (13). Cercetările lui Kaulla par a demonstra în unele cazuri de hemoragii grave postperfuzionale apariția combinată a fibrinolizinei și a unui anticoagulant circulator. După părerea acestui autor, acest anticoagulant nu apare ca urmare a unui „rebound", ci pare a fi un nou anticoagulant produs de organism (17), (20), (21). Tehnic, prezența acestuia poate interfera rezultatele celor mai multe teste de coagulare, în așa fel încît să simuleze deficiențe, care nu există în realitate.

Printre factorii implicați în procedura operatorie, care este posibil să fie în raport cu acest anticoagulant și cu fibrinoliza, se consideră ca factori potențiali : efectele anesteziei, fenomenul de paracoagulare, răspunsul la stress (21), excreția urokinazei (7), (21), (25), (38), pH-ul sîngelui (21) și debitul de perfuzie (18), (19), (21), (22).

Problema fibrinolizei și a anticoagulanților endogeni produși în cursul perfuziei totale a organismului este complicată însă și de inevitabilitatea utilizării heparinei și a protaminei în timpul acesteia. Interacțiunea dintre heparină și protamină pe de o parte și sistemul fibrinolitic pe de alta nu este clară. Protamina, de exemplu, pare a inhiba fibrinoliza, dar există evidența că poate de asemenea spori liza fibrinogenului atît *in vitro*, cît și *in vivo* (Hartet (14)).

De asemenea, nici o probă specifică nu a fost adusă în sprijinul apariției unui anticoagulant circulator nou în cursul circulației extracorporeale, așa cum susțin Kaulla și alți autori.

Aceste date în flagrantă controversă și faptul că multe dintre tehnicile de coagulare *in vitro* sînt aplicabile în problemele circulației extracorporeale într-o măsură limitată au constituit premisele cercetării de față, în care am încercat să corectăm insuficiența metodelor de investigație prin explorarea fiecărei faze a coagulării cu ajutorul mai multor mijloace tehnice.

Considerăm că studierea simultană a coagulabilității globale și a fiecărei faze a coagulării în parte este în măsură să definească mai precis cadrul modificărilor de coagulabilitate sanguină din cursul circulației extracorporeale și să înlăture în mare măsură eventualele erori de interpretare a alterării unor teste prin interferarea proceselor.

MATERIAL ȘI METODĂ

Experimentele noastre au fost efectuate cu un aparat inimă-plămîn artificial cu pompe rotative semiocluzive, de tip Jssekutz, modificate, cu un oxigenator cu discuri ondulate, rotative, cu rezervoare de sticlă pirex și oțel inoxidabil, siliconate și cu tubulatură de latex-silicone și tygon (26).

Lotul de animale de experienţă a cuprins 18 câini.

Procedura operatorie a fost aceeaşi în toate experienţele.

S-a investigat coagulabilitatea sanguină în următoarele faze majore ale operaţiei: I — preanestezie; II — perioada preperfuzională (sînge colectat); III — stop cardiac; IV — cardiotomie; V — sfîrşitul perfuziei; VI — perioada postperfuzională (după administrarea protaminei).

În perioada circulaţiei extracorporeale s-a consemnat timpul de perfuzie după care a fost făcută determinarea, iar în perioada postperfuzională timpul dintre administrarea protaminei şi recoltarea probei.

Dinamica factorilor coagulanţi sanguini a fost explorată prin următoarele teste de coagulabilitate: 1) numărătoarea trombocitelor (Cazal); 2) timpul de coagulare a sîngelui integral venos (Lee-White); 3) timpul de coagulare a plasmei recalcifiate (Howell); 4) timpul de retracţie a cheagului (Hirschboeck); 5) testul Mac Farlane de determinare a retractibilităţii cheagului; 6) testul de generare a tromboplastinei (Biggs-Douglas); 7) timpul de protrombină (Quick); 8) activitatea complexului protrombină-proconvertină (Owren); 9) timpul de proaccelerină (Owren-Koller); 10) fibrinogenemia (metoda gravimetrică Leroux şi metoda spectrofotometrică-reacţia biuret); 11) fibrinoliza (Mac Farlane-Biggs). Unele din tehnicile utilizate au fost modificate conform recomandărilor unor cercetări recente (4), (11), (20), (28), (30), (48), (51), (52), (58).

Pentru testul de tromboplastinogeneză s-a utilizat material siliconat.

Înainte de punerea în lucru a probelor de sînge recoltate după heparinarea animalului, s-a neutralizat heparina de adaus cu protamină. Relaţia cantitativă dintre heparină şi protamină s-a stabilit prin titrare prealabilă. Sulfatul de protamină pe care l-am utilizat (Roche şi Upjohn) a neutralizat *in vitro* heparina Richter în proporţie ponderală de 1 la 1, adică 50 mg sulfat de protamină pentru 5 000 u.i. heparină. Pentru o neutralizare corectă a heparinei adăugate s-a determinat pentru fiecare probă şi valoarea indicelui de heparină prin metoda cu albastru de toluidină (51).

REZULTATE

Rezultatele acestor cercetări asupra echilibrului fluido-coagulant sanguin în cursul circulaţiei extracorporeale vor fi prezentate în următoarea ordine:

I. Modificările testelor de explorare a coagulabilităţii globale a sîngelui.

II. Afectarea testelor de explorare a profazei coagulării.

III. Variaţiile procentuale ale factorilor coagulanţi ai fazei întîia.

IV. Rezultatele explorării fazei a doua a coagulării.

V. Incidenţa fibrinolizei.

VI. Relaţiile dintre modificările coagulării sîngelui şi variaţiile pH-ului sanguin şi ale hemolizei.

VII. Relaţiile dintre modificările coagulării sîngelui şi sîngerarea postoperatorie.

În cadrul fiecărui capitol se va analiza în parte dinamica indicatorilor folosiţi.

Scanned with OKEN Scanner

I. *Modificările testelor de explorare a coagulabilității globale a sîngelui* sînt cuprinse în tabelele nr. 1 și 2.

Din tabelul nr. 1 se observă că stocajul sîngelui (II) mărește timpul de coagulare a plasmei recalcifiate în medie cu 48 secunde și că pe durata by-pass-ului cardio-pulmonar total în 11 din experiențele efectuate a existat o tendință evidentă de reducere a valorilor acestui indicator încă de la început. În celelalte cazuri, procesul de restabilire a echilibrului fluidocoagulant sanguin a fost mai lent, progresiv sau fazic, însă în nici

Tabelul nr. 1

Timpul de coagulare a plasmei recalcifiate (Howell) în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie *)

Experiența	Timpul Howell (secunde)	Momentul recoltării probelor de sînge						Sîngerarea postoperatorie
		I	II	III	IV	V	VI	
1		62	115	140 (9)				
2		88	140	110 (30)				
3		83	160	153 (45)			110 (1)	moderată
4		125	130	165 (51)		122 (70)	102 (2)	moderată
5		95	125	155 (10)		125 (38)	110 (5)	redusă
6		85	135	160 (7)		127 (61)	115 (2) 110 (5)	redusă
7		80	128	150 (5)		135 (101)	120 (1)	moderată
8		62	150	148 (15)		180 (36)	112 (2) 105 (4)	redusă
9		58	92	90 (15)		105 (45)	incoagulabil	puternică
10		105	172	165 (10)	160 (35)	100 (65)	96 (3)	moderată
11		62	120	146 (20)	133 (38)	173 (60)	102 (1) 116 (2)	moderată
12		85	155	150 (18)	150 (35)	116 (70)		redusă
13		95	120	132 (21)	119 (36)	126 (61)	88 (3) 80 (5)	redusă
14		55	125	151 (14)	140 (29)	120 (48)	102 (2) 108 (4)	moderată
15		114	127	155 (9)	165 (34)	135 (48)	78 (4)	redusă
16		70	125	150 (10)				
17		125	155	166 (12)	104 (27)	91 (50)	incoagulabil	puternică
18		110	150	170 (15)	120 (35)	102 (50)	90 (2)	moderată

*) Cifrele din paranteză reprezintă minute de by-pass cardio-pulmonar total în coloanele III, IV, V și ore de la protaminarea animalului în coloana VI.

Tabelul nr. 2

Retracţia cheagului (McFarlane) în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie *)

Experienţa	Momentul recoltării probelor de sînge						Sîngerarea postoperatorie
	I	II	III	IV	V	VI	
1	44	24	40 (9)				
2	54	58		56 (51)	52 (170)	49 (2)	moderată
3	50	52	56 (10)		52 (38)	48 (5)	redusă
4	48	44	48 (7)		42 (61)	40 (2)	redusă
5	64	60	56 (5)		48 (101)	46 (1)	moderată
6	56	62	48 (15)		46 (36)	44 (4)	redusă
7	52	50	44 (15)		40 (45)	0 (1)	puternică
8	42	38	38 (10)		42 (65)	40 (3)	moderată
9	42	36	30 (18)		30 (70)		redusă
10	56	50	40 (20)		36 (60)	33 (2)	moderată
11	56	52	44 (21)	38 (35)	36 (61)	35 (6)	redusă
12	62	59	58 (14)	56 (29)	51 (48)	48 (4)	moderată
13	48	44	40 (10)				
14	54	49	46 (12)	46 (27)	41 (50)	0 (1/2)	puternică
15	52	50	47 (15)	43 (35)	40 (50)	35 (2)	moderată

*) Aceeaşi menţiune ca la tabelul nr. 1.

unul nu se poate semnala vreo relaţie între durata perfuziei totale a organismului şi menţinerea timpului Howell la valori ridicate.

În cursul experienţelor s-au semnalat sîngerări postoperatorii mai mult sau mai puţin însemnate la animale la care timpul Howell a revenit după protaminare la valori normale.

Determinarea timpului de coagulare a sîngelui integral venos (Lee-White) a evidenţiat valori cu oscilaţii foarte mari de la etapă la etapă şi în consecinţă mai puţin semnificative. Diferenţa dintre cele două teste de coagulare utilizate pare a ţine nu de lipsa de sensibilitate a celui de al doilea, ci de dificultatea de a aprecia începutul constituirii cheagului în sîngele integral.

Retracţia cheagului (tabelul nr. 2), exprimată în procente de ser la volumul de sînge, s-a redus în experienţele efectuate în medie cu 12,2%, (s-au exclus din calcul cazurile de fibrinoliză acută şi acelea care n-au putut

fi urmărite pînă la sfîrșitul by-pass-ului cardio-pulmonar total). Protaminarea animalului nu a influențat acest test. Nu se poate stabili o relație riguroasă între sîngerarea postoperatorie și retractibilitatea cheagului sanguin.

Un comportament similar al retractibilității cheagului s-a evidențiat și prin metoda Hirschboeck.

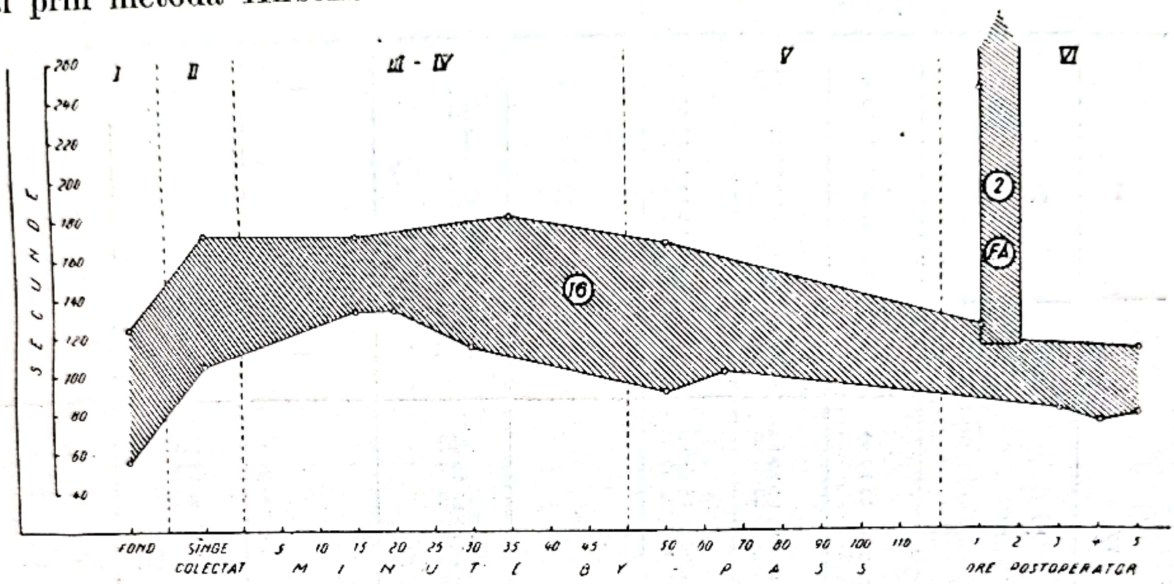


Fig. 1. — Variațiile timpului de coagulare a plasmei recalcifiate (Howell) în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie (grafic integrativ).

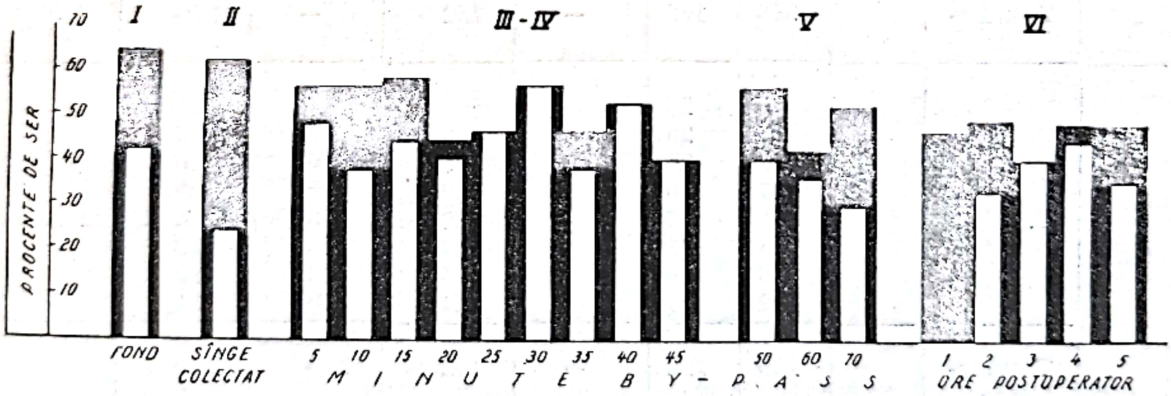


Fig. 2. — Grafic integrativ al valorilor maxime și minime ale retractilității cheagului (McFarlane) în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie.

Figurile 1 și 2 ilustrează în grafice integrative modificările testelor de explorare a coagulabilității globale a sîngelui apărute în cursul circulației extracorporeale în normotermie.

II. *Afectarea testelor de explorare a profazei coagulării* este prezentată cifric în tabelul nr. 3.

Din aceste cifre se pot constata următoarele :

a) Stocajul sîngelui produce o ușoară reducere a tromboplastinogenezei. Diferența medie dintre timpul de coagulare a sîngelui stocat (II)

Tabelul nr. 3

Timpul de generare a tromboplastinei (Biggs-Douglas) și variațiile numerice ale trombocitelor (mii/mm³) în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie *)

Experiența	Testul	Timpul de incubație (minute)	Timpul de coagulare (secunde) I	II	III	IV	V	VI	Sângerarea postoperatorie
1	T. Biggs	1	55	40	—	52	—	—	—
		2	42	35		46			
		3	37	32		44			
		4	29	30		42 (30)			
		5	20	30		40			
		6	15	28		37			
		7	14	26		36			
		8	12	22		35			
	Trombocite		314	336	—	188	—	—	
2	T. Biggs	1	25	25		40		33	
		2	24	22		35		32	
		3	23	20		26		30	
		4	20	19	—	22	—	28	
		5	18	18		18 (45)		28 (1)	moderată
		6	16	10		15		27	
		7	16	14		14		25	
		8	14	14		11		24	
	Trombocite		318	188	—	152	—	150	
3	T. Biggs	1	20	28		35	18	17	
		2	19	29		32	16	16	
		3	19	26	—	30	16	16	
		4	17	26		30	15	15	
		5	15	23		29 (51)	13 (70)	14 (2)	moderată
		6	14	19		27	13	13	
		7	13	16		25	12	12	
		8	12	14		24	10	11	
	Trombocite		236	122	—	102	158	149	
4	T. Biggs	1	25	52	49		36	30	
		2	23	50	47		34	28	
		3	21	48	45		32	28	
		4	19	45	43		29	27	
		5	17	41	39 (10)	—	28 (38)	28 (5)	redusă
		6	17	38	36		27	25	
		7	15	37	31		24	24	
		8	15	35	27		21	23	
	Trombocite		380	356	280	—	210	205	

*) Aceeași mențiune ca la tabelul nr. 1.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 3 (continuare)

Experienţa	Testul	Timpul de incubaţie (minute)	Timpul de coagulare (secunde) I	II	III	IV	V	VI	Singerarea postoperatorie
5	T. Biggs	1	54	40	50		35	30	
		2	50	36	44		32	30	
		3	42	34	39		29	28	
		4	34	31	32	—	24	27	
		5	27	27	30 (7)		19 (61)	26 (2)	redusă
		6	18	25	28		18	25	
		7	15	23	25		17	25	
		8	15	23	20		16	21	
	Trombocite		472	250	158	—	140	150	
6	T. Biggs	1	25	26		30	29	25	
		2	24	23		29	27	25	
		3	23	22		27	27	24	
		4	21	21		25	26	22	
		5	21	20	—	23 (18)	25 (10)	21 (1)	moderată
		6	19	19		20	24	20	
		7	18	19		19	24	20	
		8	17	19		18	22	19	
	Trombocite		332	210	—	194	178	185	
7	T. Biggs	1	31	37		26	55	30	
		2	26	32		24	51	30	
		3	23	29		22	47	26	
		4	21	27	—	21	42	24	
		5	17	24		19 (15)	40 (36)	23 (4)	redusă
		6	15	20		19	35	23	
		7	15	20		19	34	20	
		8	14	18		18	32	19	
	Trombocite		220	256	—	162	142	140	
8	T. Biggs	1	23	24		16	15	45	
		2	22	20		15	15	44	
		3	22	20		15	14	44	
		4	19	18		14	14	40	
		5	18	18	—	13 (15)	13 (45)	35 (2)	puternică
		6	16	16		13	13	35	
		7	14	15		12	12	31	
		8	13	14		10	12	27	
	Trombocite		430	252	—	238	182	194	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 3 (continuare)

Experiența	Testul	Timpul de incubație (minute)	Timpul de coagulare (secunde) I	II	III	IV	V	VI	Sîngerarea postoperatorie
9	T. Biggs	1	28	24	26	18	15	20	moderată
		2	22	20	20	14	15	18	
		3	16	19	18	14	13	15	
		4	15	19	17	13	12	13	
		5	13	17	17 (10)	12 (35)	11 (65)	12 (3)	
		6	13	16	16	10	11	12	
		7	12	16	16	10	10	11	
		8	12	15	15	9	9	10	
	Trombocite		270	218	152	150	140	142	
10	T. Biggs	1	15	15	20	17	13	14	moderată
		2	11	15	16	13	10	10	
		3	8	13	14	12	10	9	
		4	8	13	13	12	9	8	
		5	7	12	12 (20)	14 (38)	9 (60)	7 (1)	
		6	6	11	12	14	10	7	
		7	6	10	14	15	11	8	
		8	5	8	14	15	13	10	
	Trombocite		252	208	128	115	105	105	
11	T. Biggs	1	19	29	25	20	22		redusă
		2	17	25	20	18	18		
		3	15	21	18	17	17		
		4	14	18	20	16	16		
		5	14	16	30 (18)	15 (35)	15 (70)	—	
		6	14	16	25	15	15		
		7	13	16	20	14	20		
		8	12	15	20	14	20		
	Trombocite		318	276	264	260	255		
12	T. Biggs	1	17	14	13	15	35	21	redusă
		2	17	11	11	15	32	21	
		3	15	10	11	14	26	19	
		4	14	9	11	13	19	16	
		5	12	9	10 (21)	13 (36)	16 (61)	15 (5)	
		6	11	9	10	12	15	14	
		7	11	10	11	14	14	14	
		8	10	11	11	15	13	12	
	Trombocite		352	308	230	198	158	150	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 3 (continuare)

Experiența	Testul	Timpul de incubație (minute)	Timpul de coagulare (secunde) I	II	III	IV	V	VI	Sîngerarea po topc-ratorie
13	T. Biggs	1	25	22	22	15	32	22	moderată
		2	15	16	16	11	20	20	
		3	13	15	14	10	14	10	
		4	11	14	10	13	12	19	
		5	10	14	9 (14)	14 (29)	11 (48)	17 (4)	
		6	10	15	9	15	11	16	
		7	9	16	10	15	13	15	
		8	10	17	12	16	15	15	
	Trombocite		205	228	215	200	175	192	
14	T. Biggs	1	17	18	17	25	15	15	redusă
		2	16	16	14	18	11	14	
		3	14	14	14	14	11	12	
		4	11	13	13	14	14	11	
		5	11	14	14 (9)	15	15 (48)	10 (4)	
		6	12	14	15	15	15	8	
		7	13	15	17	16	16	6	
		8	13	16	18	16	17	5	
	Trombocite		306	276	275	272	270	288	
15	T. Biggs	1	15	11	12				—
		2	15	8	11				
		3	14	8	10				
		4	14	11	12	—	—	—	
		5	13	13	14 (10)				
		6	11	13	15				
		7	10	14	16				
		8	8	15	17				
	Trombocite		360	384	310	—	—	—	
16	T. Biggs	1	9	31	14	18	13		puternică
		2	8	26	11	18	11		
		3	7	21	11	17	13		
		4	11	19	12	22	14		
		5	12	19	13 (12)	28 (27)	15 (50)	—	
		6	14	21	15	32	17		
		7	16	22	17	33	20		
		8	16	24	20	33	25		
	Trombocite		338	278	265	261	200	—	

Scanned with OKEN Scanner

şi timpul de coagulare a sîngelui normal (I) a fost de 1,7 secunde pentru incubaţia de 1 minut şi de 5,8 secunde pentru incubaţia de 8 minute. Aceasta arată că declanşarea procesului de generare a tromboplastinei este puţin afectată şi că, pe măsură ce timpul de incubaţie creşte, se accentuează progresiv decalajul dintre proba de sînge stocat şi proba martor.

b) În timpul perfuziei totale a organismului, tromboplastinogeneza a avut o evoluţie fazică.

Primele minute de perfuzie a organismului au fost dominate de agravarea tulburării de formare a tromboplastinei. Această agravare a constat dintr-o întîrziere importantă a declanşării procesului, evidenţiabilă chiar dacă se ia ca probă de referinţă sîngele stocat. Astfel, comparînd sîngele de stocaj cu probe recoltate după 5 minute de by-pass cardio-pulmonar total, se poate constata în medie un decalaj de 22,8 secunde pentru timpul de incubaţie de 1 minut şi de numai 1,9 minute pentru timpul de incubaţie de 8 minute.

Acesta este de altfel momentul în care s-a semnalat cea mai mare întîrziere în declanşarea şi desfăşurarea procesului de generare a tromboplastinei. Remarcăm de asemenea faptul că în primele 5—10 minute de perfuzie nu s-a produs o reducere semnificativă a numărului de trombocite (fig. 3 *a*, A).

Ulterior, concomitent cu scăderea importantă a trombocitelor, s-a observat o accelerare progresivă a tromboplastinogenezei, caracterizată printr-o declanşare precoce a acesteia. Astfel, după un minut de incubaţie a amestecului de suspensie trombocitară şi factori antihemofilitici A şi B, timpul de coagulare a plasmei substrat s-a micşorat în comparaţie cu sîngele stocat în medie cu 2,6 secunde după 10 minute de by-pass cardio-pulmonar total, cu 5,9 secunde după 15 minute, cu 5,2 secunde după 20 minute, cu 5,5 secunde după 25 minute. Faptul că după 8 minute de incubaţie a acestui amestec, timpul de coagulare a probelor de plasmă substrat obţinut la intervalele de timp de mai sus au depăşit totuşi cu 7,8 secunde pe acela al probei martor se datoreşte inerţiei de desfăşurare a procesului. Pentru exemplificare redăm în continuare cifrele medii ale probelor de sînge recoltate după 10 minute de by-pass cardio-pulmonar total :

Timp de incubaţie (minute)	Timp de coagulare (secunde)
1	23,6
2	20,6
3	19,6
4	19,4
5	19,4
6	19,4
7	19,4
8	19,4

În perfuziile cu o durată mai lungă de 25—30 minute pe lîngă modificările descrise s-a înregistrat de asemenea prelungirea progresivă a timpului de coagulare a plasmei substrat, începînd de la 3—4 minute de

termostatare a amestecului de incubație. Astfel, după 50 minute de perfuzie, dinamica procesului a avut următorul aspect :

Timp de incubație (minute)	Timp de coagulare (secunde)
1	23,7
2	18,5
3	17,0
4	17,5
5	17,5
6	17,5
7	17,5
8	18,5

Inerția testului și evoluția sa bifazică arată că în perfuziile cu durată mai mare de 25—30 minute se instalează o siderare progresivă a factorilor care inițiază formarea tromboplastinei. Există o evidentă corelație între aceste fenomene și distrugerea trombocitelor datorită funcționării aparatului inimă-plămîn artificial (fig. 3 *a*).

c) Postoperator, încă din primele 2—3 ore s-a schițat tendința de revenire la normal. Astfel, după 3 ore de la sfîrșitul by-pass-ului cardio-pulmonar total, la 1 minut de termostatare a amestecului de incubație, timpul de coagulare a plasmei substrat s-a redus, în comparație cu proba martor, în medie cu 5,5 secunde, iar după 8 minute cu 2,3 secunde, ceea ce arată că tromboplastinogeneza a avut un ritm de desfășurare accelerat. Restabilirea echilibrului normal al acestui proces a avut un caracter fazic și a evoluat paralel cu restabilirea altor constante ale coagulării sîngelui.

d) Tulburările de generare a tromboplastinei s-au succedat în general în ordinea prezentată. Totuși — urmărind tabelul nr. 3 și fig. 3 *b* — se poate observa că o anumită tulburare a dominat dinamica acestui proces : în 7 experiențe a dominat timpul de evoluție B, în 4 experiențe timpul C și în 5 experiențe tipul D. Remarcăm faptul că în mod constant siderarea generării de tromboplastină după 2—3 minute de termostatare a amestecului de incubație (tipul D) s-a produs atunci cînd declanșarea procesului a fost mai precoce în comparație cu proba martor.

III. *Variațiile procentuale ale unor factori coagulanți ai fazei întîia* sînt cuprinse în tabelele nr. 4 și 5.

a) Timpul de protrombină (Quick) s-a modificat precoce și, după ce a manifestat o evidentă tendință de revenire către sfîrșitul by-pass-ului, cardio-pulmonar total, a înregistrat postoperator o scădere continuă.

Astfel, acest indicator a prezentat următoarele valori medii în cursul perfuziei organismului :

— animal preanesteziat (I) : 10,5 secunde (cu frecvența maximă la 9—10 secunde) ;

— sînge colectat (II) : 15,6 secunde (cu frecvență maximă la 14—16 secunde), ceea ce corespunde unui procent mediu de 67,5% (cu frecvența maximă la 60—75%) ;

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 4

Modificările nivelului sanguin al protrombinei (testul Quick) și ale activității complexului protrombină-proconvertină (testul Owren) în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie *)

Experiența	I		II				III				Minute perfuzie	IV				Minute perfuzie	V				Minute perfuzie	VI				Ore după protamină
	Pr.	Pr.-Pc.	Pr.		Pr.-Pc.		Pr.		Pr.-Pc.			Pr.		Pr.-Pc.			Pr.		Pr.-Pc.			Pr.		Pr.-Pc.		
	Secunde	Secunde	Secunde	%	Secunde	%	Secunde	%	Secunde	%		Secunde	%	Secunde	%		Secunde	%	Secunde	%		Secunde	%	Secunde	%	
1	9	20	12	75	18	101	16	56	22	80	9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	13	14	15	87	14	100	13	100	17	82	30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	6	—	12	50	—	—	20	30	—	—	45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	9	15	15	60	19	83	21	43	23	65	51	—	—	—	—	—	14	64	16	94	70	—	—	—	—	—
5	10	18	16	63	30	60	25	40	37	49	10	—	—	—	—	—	19	53	29	62	38	21	46	19	98	5
6	14	21	20	70	37	57	23	61	45	47	77	—	—	—	—	—	18	78	35	60	61	70	20	25	83	2
7	12	24	25	48	38	63	32	38	45	53	5	—	—	—	—	—	24	50	34	71	101	—	—	—	—	—
8	9	22	15	60	36	61	26	35	36	61	15	—	—	—	—	—	30	30	49	45	36	—	—	—	—	—
9	8	26	18	44	24	108	15	53	27	86	15	—	—	—	—	—	13	62	37	70	45	14	57	22	118	2
10	16	19	30	53	25	76	30	53	20	80	10	22	73	18	106	35	19	84	17	110	65	—	—	—	—	—
11	13	15	15	97	21	71	16	81	22	68	18	14	93	22	68	38	16	81	46	52	60	—	—	—	—	—
12	7	24	13	54	41	58	15	47	56	43	20	14	70	51	47	35	14	50	21	71	70	12	38	18	83	1
13	11	15	15	73	22	68	14	79	20	75	21	13	85	16	94	35	14	79	17	88	61	15/18	70/61	10/7	108/118	3/5
14	9	14	15	60	22	64	14	64	82	17	14	13	69	17	82	29	11	82	20	70	48	12	75	16	88	1
15	9	19	12	75	17	111	19	47	24	79	9	17	53	20	95	34	14	61	19	100	48	16	55	8	92	4
16	10	12	15	67	21	57	16	63	18	67	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17	10	13	16	63	22	59	18	56	22	59	12	14	71	13	100	27	14	71	13	100	50	—	—	—	—	—
18	10	15	15	67	22	68	18	56	22	68	15	19	53	17	88	35	14	71	16	94	50	16	63	9	94	2

*) Pr. = protrombină.
Pr, Pc. = protrombină-proconvertină.

Scanned with OKEN Scanner

— by-pass cardio-pulmonar total (III, IV, V): de la 49,5% (la 5 minute de perfuzie) a crescut la 84,5% (la 30 minute) și după cîteva oscilații cuprinse între 46 și 80,5%, a scăzut din nou la 50% (după 100 minute);

— postoperator (IV): 63,3%, 66,5%, 70%, 55% și 53,5%, respectiv după 1—5 ore de la sfîrșitul perfuziei.

În general, protrombina a prezentat modificări sensibil asemănătoare la animalele perfuzate cu excepția a două din ele la care în prima parte a perfuziei s-au înregistrat cifre detașate (fig. 4).

b) Valorile complexului protrombină — proconvertină (Owren) s-au suprapus valorilor protrombinei și au descris curbe aproape identice (tabelul nr. 4 și fig. 4):

Cifrele medii înregistrate în momentele majore ale experiențelor au fost:

— animal preanesteziat (I): 18 secunde (cu frecvența maximă la 12—20 secunde);

— sînge colectat (II): 25 secunde (cu frecvență maximă la 17—25 secunde), ceea ce corespunde unui procent mediu de 74,3% (cu frecvență maximă de 57—71%);

— by-pass cardio-pulmonar total (III—IV—V): 69% în primele 30 minute de perfuzie și 76,1% în următoarele 30—100 minute (în nici un moment nu s-au înregistrat valori sub 60%);

— postoperator (VI): 65,5%—103,5% în primele 5 ore după întreruperea perfuziei (cifra de 100% a fost atinsă chiar după 2 ore).

Trebuie remarcat faptul că acest complex de factori coagulanți a fost mai puțin afectat decît protrombina în cursul perfuziei și postoperator; nivelul lor sanguin s-a restabilit precoce.

c) Timpul de proaccelerină (Owren-Koller) a prezentat cele mai mari oscilații în timpul perfuziei (tabelul nr. 5).

Redăm, pe etape, cifrele medii extrase din tabelul nr. 5:

— animal preanesteziat (I): 18,8 secunde (cu frecvența maximă la 14—17 secunde);

— sînge colectat (II): 31,4 secunde (cu frecvența maximă la 16—35 secunde), ceea ce corespunde unui procent mediu de 57,5% (cu frecvența maximă la 46—67%);

— by-pass cardio-pulmonar total (III, IV, V): 40,3—77% în primele 30—45 minute de perfuzie și 53,5—86% în următoarele 30—100 minute (4 cazuri cu 28—35% proaccelerină, respectiv după 35, 20, 10 și 15 minute de perfuzie);

— postoperator (VI): 57,6%, 73,2% și 88% în primele 3 ore (1 caz cu 106% după 4 ore).

Menționăm că în 2 cazuri, după o oră de la întreruperea perfuziei, nu s-a putut decela proaccelerina: animalele au murit datorită unor hemoragii ireductibile, prin fibrinoliză acută.

Remarcăm de asemenea că nu a existat totdeauna un paralelism evident între curba de evoluție a proaccelerinei și aceea a fibrinogenului (fig. 5).

Scanned with OKEN Scanner

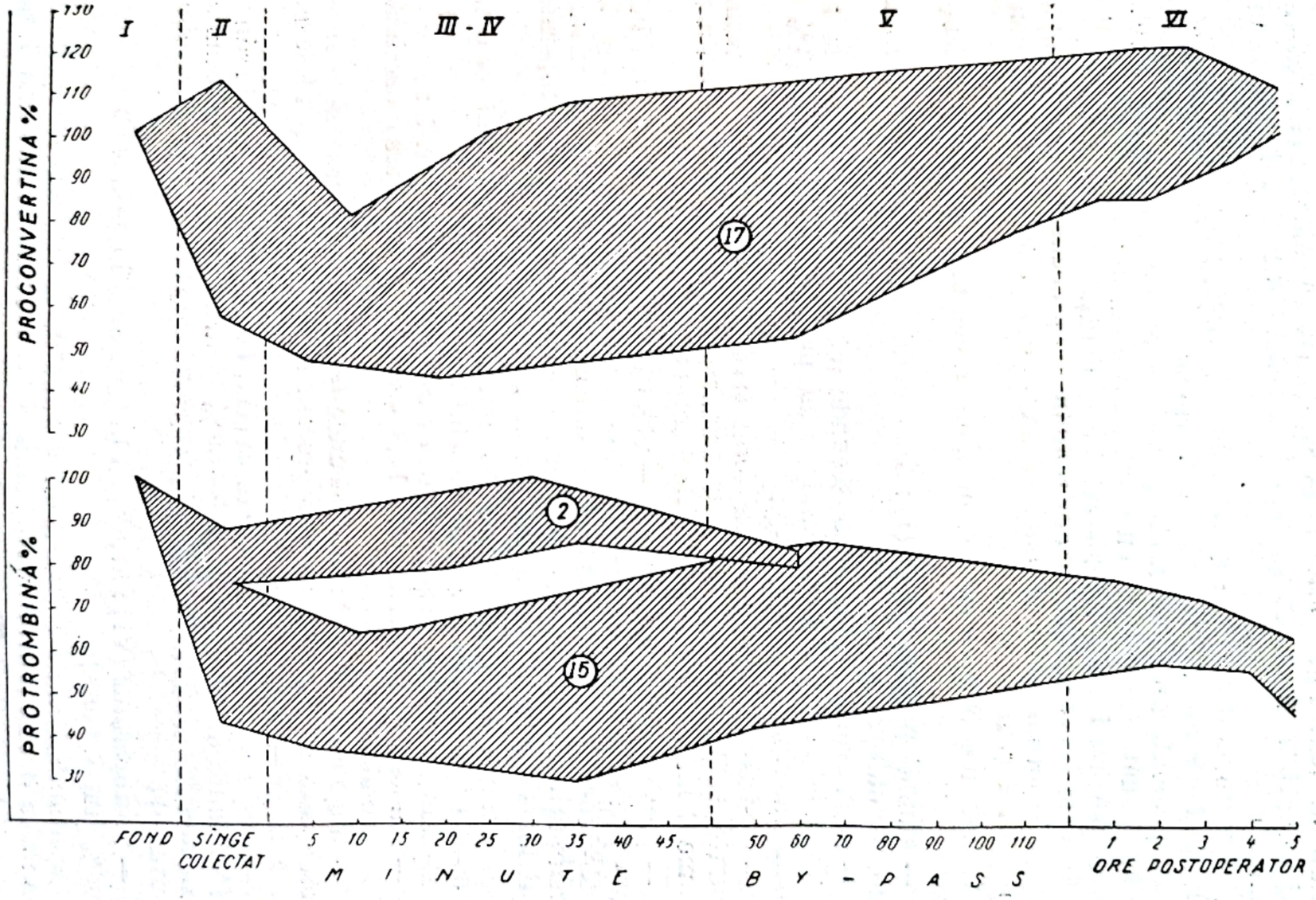


Fig. 4. — Variațiile procentuale ale protrombinei și proconvertinei în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie (grafic integrativ).

Tabelul nr. 5

Modificările nivelului sanguin al proaccelerinei (testul Owren-Koller) în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie

Experiența	I	II		III			IV			V			VI		
	Secunde	Secunde	%	Secunde	%	Minute perfuzie	Secunde	%	Minute perfuzie	Secunde	%	Minute perfuzie	Secunde	%	Ore după protamină
1	17	24	71	26	65	9	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	15	16	94	19	79	30	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	14	16	88	20	70	51	—	—	—	15	93	70	—	—	—
4	16	24	67	26	62	10	—	—	—	24	67	38	21	74	5
5	18	30	60	32	56	7	—	—	—	28	64	61	26	69	2
6	19	35	54	36	53	5	—	—	—	22	86	101	—	—	—
7	14	24	58	40	35	15	—	—	—	50	28	36	—	—	—
8	20	40	50	35	57	15	—	—	—	30	67	45	40	50	2
9	17	34	50	50	34	10	35	49	35	35	49	65	—	—	—
10	14	25	56	38	37	20	40	40	38	16	88	60	—	—	—
11	16	35	46	51	31	18	27	52	35	35	46	70	35	46	1
12	16	35	46	30	53	21	24	68	35	23	69	61	20/18	80/88	2/3
13	26	38	67	45	58	14	46	58	29	45	58	48	20	130	1
14	45	49	108	65	69	9	65	69	34	55	82	48	42	106	4
15	24	58	41	58	42	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	15	20	75	21	71	12	16	94	27	14	107	50	15/13	94/109	2/5

IV. *Rezultatele explorării fazei a doua a coagulării*, referitoare la variațiile fibrinogenului în cursul perfuziei totale a organismului, sînt cuprinse în tabelul nr. 6.

Din acest tabel se pot constata următoarele:

a) Cu excepția cîinilor nr. 3 și 7, sîngele stocat (II) a conținut în medie cu 1,217 g $^0/_{00}$ mai puțin fibrinogen în comparație cu sîngele animalului perfuzat.

b) Introducerea animalului în circuitul aparatului inimă-plămîn artificial a corectat această tendință de scădere a fibrinogenului plasmatic în 8 din experiențele efectuate. Nivelul mediu al fibrinogenului plasmatic s-a menținut pînă în momentul inducerii stopului cardiac (III, IV) la 5,37 g $^0/_{00}$.

c) După stopul cardiac (V), în cazul perfuziilor cu durată mai mare de 50—60 minute, s-a produs o scădere a fibrinogenului, de intensitate variabilă de la caz la caz. De exemplu, la cîinele nr. 3, fibrinogenul plasmatic s-a redus de la 7,73 g $^0/_{00}$ la 2,24 g $^0/_{00}$, la cîinele nr. 10 de la 4,80 la 2,82 g $^0/_{00}$, iar la cîinele nr. 12 de la 4,10 g $^0/_{00}$ la 2,50 g $^0/_{00}$. Nivelul mediu al fibrinogenului plasmatic a scăzut în această perioadă la 3,89 g $^0/_{00}$.

d) După întreruperea by-pass-ului cardio-pulmonar total la majoritatea animalelor s-a putut evidenția, în primele 4 ore, tendința de redresare a fibrinogenemiei. În cele 2 cazuri de fibrinoliză acută (cîinele nr. 8 și cîinele nr. 12), detectarea procesului prin dozarea fibrinogenului a fost posibilă chiar din prima oră, dar ritmul de lizare a acestuia a fost diferit.

În figura 5 se poate urmări grafic evoluția acestui indicator în cursul circulației extracorporeale.

Scanned with OKEN Scanner

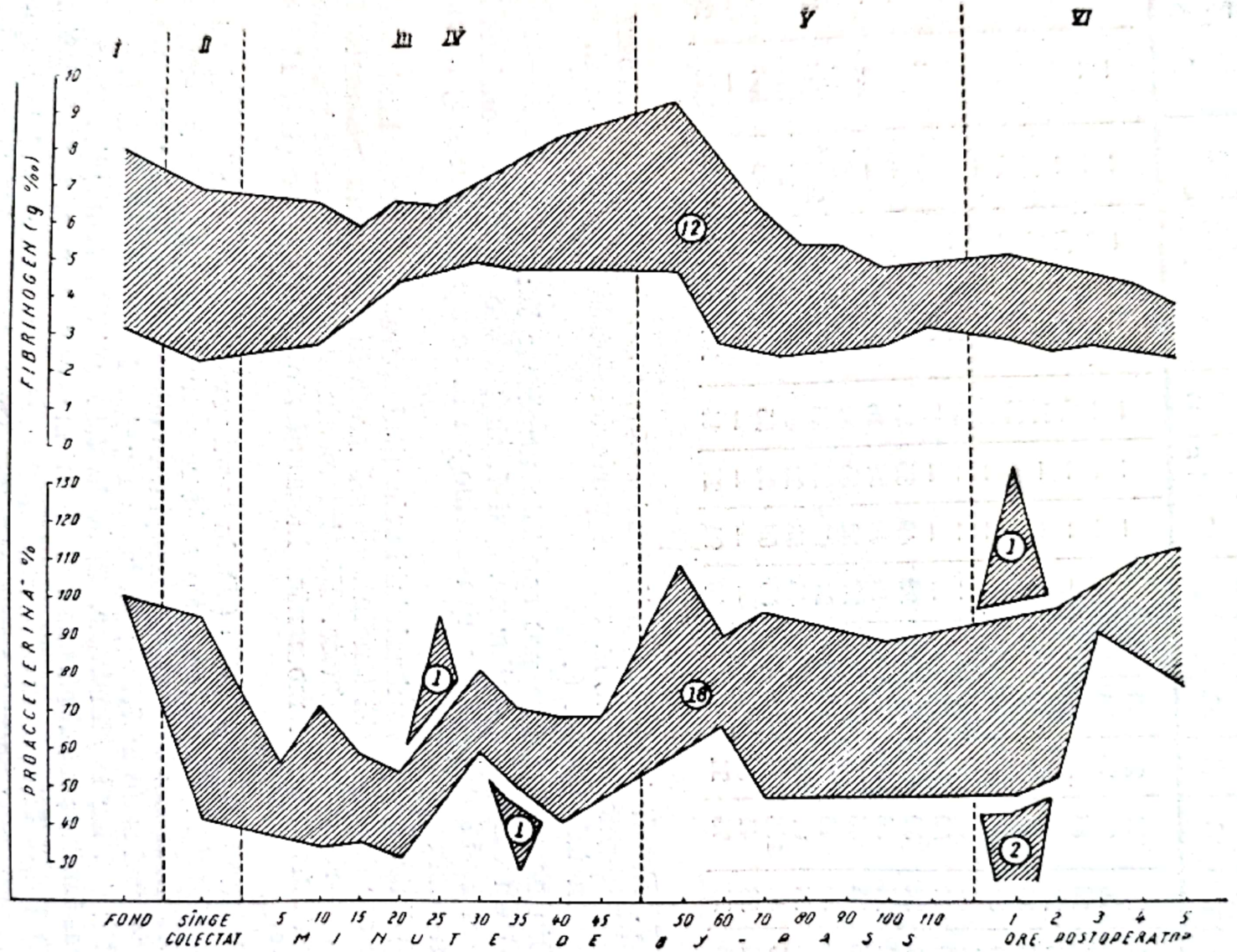


Fig. 5. — Variațiile procentuale ale proaccelerinei și fibrinogenului în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie (grafic integrativ).

Tabelul nr. 6

Variațiile fibrinogenului plasmatic în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie *)

Experiența	Fibrinogen în plasmă (g ‰)	Momentul recoltării probelor de sînge						Sîngerarea postoperatorie
		I	II	III	IV	V	VI	
1		3,06	2,08	2,52 (10)	4,35 (35)	4,22 (65)	3,86 (3)	moderată
2		6,63	6,13	5,73 (18)	5,73 (35)	5,78 (70)		redusă
3		6,17	6,70	6,21 (20)	7,73 (28)	2,24 (60)	2,30(1) 3,42(2)	moderată
4		7,54	5,02	5,06 (21)	5,42 (35)	5,15 (61)	—	redusă
5		6,62	5,61	5,65 (14)	4,66 (29)	4,26 (48)	4,05(2) 4,12(4)	moderată
6		7,93	5,39	4,06 (9)	4,56 (34)	8,67 (48) (?)	3,82 (4)	redusă
7		5,02	5,25	4,66 (10)	—	—	—	—
8		6,71	5,91	6,31 (12)	6,14 (27)	5,91 (50)	1,18(1) 0,51(2)	puternică
9		4,80	3,60	4,12 (20)	4,75 (90)	4,10 (100)	4,40(2) 3,60(4)	moderată
10		5,52	4,90	5,02 (30)	4,80 (80)	2,82 (105)	2,05 (3)	moderată
11		6,62	6,10	6,14 (10)	6,50 (40)	2,10 (100)	2,10(1) 2,92(5)	moderată
12		3,80	3,32	3,60 (15)	4,10 (45)	2,50 (110)	1,90(2) 1,65(3)	puternică

*) Aceeași mențiune ca la tabelul nr. 1.

V. *Explorarea activării sistemului fibrinolitic* cu ajutorul metodei Mac Farlane-Biggs a permis următoarele observații:

a) Din cei 11 cîini investigați la 3 s-a pus în evidență liza cheagului în toate etapele intervenției (II—VI) și la toate diluțiile de plasmă (1/16, 1/32, 1/64), însă numai 2 dintre aceștia au prezentat sindromul clinic hemoragic.

b) Liza cheagului s-a produs la 3 cazuri în toate etapele, dar numai la diluțiile 1/32 și/sau 1/16 fără consecințe asupra desfășurării experiențelor.

c) Fenomenul a fost întîlnit inconstant (cu precădere după stopul cardiac) la restul animalelor experimentate.

VI. *Relațiile dintre modificările coagulării sîngelui și variațiile pH-ului sanguin și ale hemolizei.*

Măsurarea gradului de traumatizare mecanică a sîngelui în timpul perfuziei se poate realiza prin intensitatea hemolizei. Din cercetările noastre și ale altor autori (15) reiese că există o corelație definită între durata perfuziei și gradul hemolizei. Cînd hemoliza este însă raportată la scăderea activității factorilor profazei și ai fazei întîia a coagulării, corelația apare mai puțin evidentă. Chiar referindu-ne la scăderea numărului de trombocite, ca termen de comparație mai adecvat față de liza hematiilor, se

Scanned with OKEN Scanner

poate constata că evoluţia acestor indicatori se realizează după două curbe diferite. Pentru primele 30—45 minute de perfuzie, corelaţia dintre hemoliză şi scăderea activităţii factorilor coagulării este mai evidentă, însă în perfuziile de durată mai mare este dificil de stabilit acest fapt.

VII. *Relaţiile dintre modificările coagulării sîngelui şi sîngerarea postoperatorie* se pot urmări în tabelele nr. 1, 2, 3 şi 4.

Corelaţia dintre starea coagulabilităţii sanguine şi sîngerarea postoperatorie este în afara oricărui comentariu. Atragem însă atenţia asupra a două fapte observate în cursul experienţelor noastre :

a) Au existat cazuri de sîngerare în stări de hipocoagulabilitate stabilită prin probele de coagulare efectuate, dar nu întotdeauna aceste probe au furnizat cifre egale sau apropiate.

b) Au existat cazuri de sîngerare postoperatorie importantă la animale cu probe de coagulare normalizate sau aproape normalizate prin administrarea cu sulfat de protamină, în afara vreunei deficienţe de hemostază chirurgicală.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Una din cele mai simple teorii asupra coagulării sîngelui, aceea pe care Morawitz (citat după (44)) a propus-o în 1904, consideră mecanismul acesteia ca fiind în stare latentă pînă în momentul în care este declanşat de o formă oarecare de traumă, care să iniţieze distrugeri tisulare (leziuni vasculare, liza trombocitelor sau a altor componente celulare).

De fapt, acest mecanism, mult mai complex, este angajat atît în prevenirea stărilor hemoragice, cît şi în evitarea unei coagulări importante intravasculare ; starea de sol a plasmei *in vivo* este expresia unui echilibru normal între factorii acceleratori şi factorii inhibitori ai coagulării. Această concepţie a „coagulării dinamice" este de altfel în concordanţă cu cele mai multe reacţii biochimice, fiziologice, din organism şi aşa cum aceste reacţii realizează în mod normal un echilibru sau ceea ce se numeşte homeostazia, la fel şi echilibrul fluido-coagulant sanguin se datoreşte unei activităţi continue a factorilor antagonişti menţionaţi.

Cercetarea prezentă a anomaliilor de coagulare şi sîngerare induse de folosirea circuitelor extracorporeale pentru intervenţii chirurgicale pe cord deschis a avut ca obiectiv numai evoluţia factorilor coagulanţi şi starea sistemului fibrinolitic sanguin.

Datele noastre arată că în diverse etape ale pregătirii sîngelui pentru perfuzie şi ale executării intervenţiei, coagulabilitatea globală are o evoluţie care nu repetă exact modificările tuturor fazelor coagulării ; acestea sînt afectate într-o măsură variabilă, se interferează şi se compensează, determinînd astfel nivelul stării de coagulabilitate sanguină. Evidenţa acestui fapt poate fi verificată chiar numai prin simpla examinare comparativă a momentelor principale din graficele prezentate.

Dintre toate componentele majore ale procesului, factorii din profaza coagulării par a avea forţa de reacţie cea mai rapidă şi cea mai maleabilă. Generarea tromboplastinei este întîrziată cu 1,5—5,8 secunde de recoltarea şi stocarea sîngelui, dar această nesemnificativă întîrziere, fie

Scanned with OKEN Scanner

în declanșarea, fie în evoluția procesului, are o foarte scurtă durată. După 5—10 minute de perfuzie, concomitent cu reducerea numărului de trombocite, aproximativ cu 60—100 000/mm³, apar o serie de variații ale timpului de tromboplastinogeneză, a căror succesiune fazică și amplitudine gradată sugerează ipoteza patogenică pe care o vom prezenta în continuare.

Procesul de generare a tromboplastinei odată declanșat pune în joc întregul său potențial reactiv : factorii tromboplastinici în exces se consumă, într-un ritm mai rapid sau mai lent, în funcție de cantitatea substratului asupra căruia acționează și de particularitățile fiziologice ale organismului respectiv. De exemplu, dispariția A.H.G. la cîine în timpul coagulării pare a fi totuși mai slabă decît la om (15).

Distrugerea trombocitelor furnizează un însemnat procent din acest potențial. Scăderea numărului acestora urmează o curbă exponențială cu desfășurarea inițială mai importantă.

Variațiile ulterioare ale coagulabilității sanguine se datoresc nu atît epuizării procesului de generare a tromboplastinei, cît modificărilor cantitative ale factorilor fazei întîia și îndeosebi ale protrombinei ; aceasta poate ajunge după 100 minute de perfuzie la un indice de aproximativ 40—50%.

Tromboplastinogeneza ar putea fi incriminată ca factor primordial de scădere a coagulabilității globale numai în perfuziile care depășesc 25—30 minute, cînd am observat o declanșare precoce a procesului și siderarea sa rapidă (inerția testului). Urmărind însă curba coagulabilității globale a sîngelui se poate constata că tocmai în această perioadă ea manifestă tendința către o restabilire la cifre apropiate de valorile de fond, ceea ce sprijină ipoteza precesiunii deficitului de factori ai fazei întîia.

Proconvertina pare a fi mai puțin afectată în cursul perfuziei totale a organismului : de la 74,3% complexul protrombină-proconvertină a scăzut la 69% după 30 minute de by-pass cardio-pulmonar total și a ajuns la 76% după 100 de minute.

De altfel și ritmul de refacere postoperatorie a protrombinei și proconvertinei este elocvent : în cazul celei dintîi după 5 ore nivelul sanguin nu s-a ridicat decît la 53,5%, în timp ce nivelul celeilalte a ajuns la 100% după 2 ore și 103% după 5 ore. Ritmul de refacere a proconvertinei este aproximativ similar aceluia al restabilirii tromboplastinogenezei (2—3 ore).

Însuși modelul clinic al „sindromului hemoragic" apărut în cursul circulației extracorporeale constituie un criteriu de apreciere a tulburării de coagulabilitate postperfuzională. Caracterul petesial al sindromului hemoragic din trombocitopenie nu a fost aparent clinic la animalele perfuzate, prezentînd depleție de protrombină sau fibrinogen, deși la acestea numărul de trombocite a scăzut uneori cu peste 150 000/mm³. Însă tendința către extravazări extensive (hematoame subseroase) care caracterizează sindroamele hemoragice ale hipoprotrombinemiei și hipofibrinogenemiei s-a putut evidenția în multe din experiențele efectuate.

Proaccelerina, fiind afectată în cel mai înalt grad de activarea sistemului fibrinolitic, a prezentat variații foarte mari. Acest indicator poate fi util în aprecierea iminenței fibrinolizei acute, fără a oferi indicații deosebite asupra distrugerii de cauză traumatică a factorilor fazei întîia cu

atît mai mult cu cît s-a pus în evidenţă activarea enzimelor fibrinolitice în grad variabil, în toate experienţele noastre.

De asemenea, nu este exclus ca modificările cantitative ale protrombinei să se datoreze în parte acestui fenomen.

Se pare că spre faza întîia a coagulării converg în cursul perfuziei totale a organismului şi acţiunile forţelor declanşate în profază şi acelea antagonice ale fibrinolizinelor.

Această fază devine astfel mai adecvată pentru urmărirea stării de coagulabilitate globală în cursul perfuziei totale a organismului, decît profaza coagulării sau faza a doua.

Scăderea rapidă a fibrinogenului de la 5—6 g $^0/_{00}$ la 2 g $^0/_{00}$ poate avea o semnificaţie prognostică mai bună pentru evoluţia postoperatorie decît scăderea proaccelerinei sub 25—30%. Scăderea fibrinogenului poate să fie şi consecinţa unei heparinări la limită, care permite desfăşurarea lentă a procesului enzimatic al coagulării, în timp ce scăderea proaccelerinei sub cifra menţionată este cu siguranţă expresia unei activităţi exagerate a enzimelor fibrinolitice.

De aceea considerăm că pentru investigarea comportamentului factorilor coagulanţi şi a stării sistemului fibrinolitic în practica de rutină, sînt suficiente următoarele date : 1) timpul Howell, ca test de coagulabilitate globală ; 2) numărul trombocitelor (care are semnificaţii multiple : test al profazei, activitate antiheparinică, modificările ulterioare constituirii cheagului) ; 3) timpul de protrombină şi timpul de proconvertină ca teste ale fazei a întîia ; 4) timpul de proaccelerină şi fibrinogenul plasmatic pentru urmărirea evoluţiei activităţii sistemului fibrinolitic.

Investigaţia grupului de factori anticoagulanţi (indice de heparină, test Chevallier-Fiehrer) s-a dovedit a fi de asemenea obligatorie.

Datele noastre, privind relaţia dintre coagulabilitatea sîngelui şi sîngerarea postoperatorie în condiţiile speciale ale perfuziei totale a organismului, au arătat că explicarea producerii unui sindrom hemoragic postperfuzional nu se poate face decît pe baza a trei eventualităţi potenţiale şi anume :

— defecţiune în restabilirea echilibrului fluido-coagulant („rebound”-heparinic, deficit de factori coagulanţi, fibrinoliză acută) ;

— hemostază chirurgicală insuficientă ;

— tendinţă de sîngerare necontrolabilă de cauză vasculară.

Caracteristicile clinice şi patogenice ale sindroamelor hemoragice prin tulburări vasomotorii sugerează că după perfuzia totală a organismului cea mai slabă verigă în lanţul vascular este reprezentată de capilare şi venulele mici. Nu este exclus ca în afara intervenţiei factorului nervos (oxigenare neadecvată a creierului, hipertensiune craniană etc.), scăderea trombocitelor, protrombinei, fibrinogenului şi a altor factori coagulanţi să afecteze integritatea structurală a acestor vase. Este posibil ca o parte din trombocite şi fibrinogen să fie mobilizate în mod normal pentru umplerea spaţiilor intercelulare ale acestor vase mici. Este de asemenea posibil ca produse metabolice noi, apărute în cursul perfuziei totale a organismului, să afecteze substanţa sau cimentul intercelular, atunci cînd depăşesc o anumită cantitate în sînge.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste trei cauze de apariție a unui sindrom hemoragic postperfuzional trebuie avute în vedere și explorate în mod continuu, dat fiind că efectele unei hemostaze chirurgicale insuficiente sau ale unei perfuzii efectuate în condiții precare nu pot fi corectate de tentativa reușită de restabilire a echilibrului fluido-coagulant sanguin la valorile sale normale.

BIBLIOGRAFIE

1. ALLEN J. G., MOULDNER P. V., ELGHAMER R. M., GROSSMAN B. J., MC KEEN C. L., SANDERSON M., EGNER W. a. CROSBIE J. M., J. Lab. Clin. Med., 1949, t. 31, p. 473.
2. BAKULEV A. N. i MEȘALKIN E. M., Vestn. Akad. Med. Nauk, 1956, nr. 6, p. 3.
3. BIGELOW V. G., Vestn. hirurghia, 1958, nr. 11, p. 33.
4. BIGGS R. P. a. DOUGLAS A. S., J. Clin. Pathol., 1953, nr. 6, p. 23.
5. BIGGS R. P. a. MC FARLANE R. G., *Human Blood Coagulation and Its Disorders*, ed. a 2-a, Springfield-Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1957.
6. BRAYTON R. T. a. ZUCKER M. B., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1957, t. 96, p. 418.
7. DE GEETER R. a. DUMONT A., Acta chir. belg., 1955, t. 54, p. 321.
8. DJAVANIAN M. S., Arhiv patologhii, 1954, t. 1, p. 215.
9. DOUGLAS A. S., Blood, 1956, t. XI, p. 423.
10. DONALD D. E., HARSHBARGER H. C., HETZEL P. S., PATRICK R. T., WOOD E. H. a. KIRKLIN J. W., Proc. Staff. Meet, Mayo Clin., 1956, t. 30, p. 113.
11. DUCKERT F., FLÜCKIGER P., ISENSCHMIDT H., MATTER M., VOGEL-MENG J. a. KOLLER F., Acta haemat., 1954, t. 12, p. 197.
12. FERBERS E. W. a. KIRKLIN J. W., J. Thorac. Surg., 1958, t. 36, p. 23.
13. GARROTT ALLEN J., *Problems and Questions on Coagulation of Blood. Extracorporeal Circulation*, Springfield-Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1958, p. 231.
14. HARTET H., Discussion remark. Congress Intern. Med., Wiesbaden, 1952.
15. HOEKSENA T. D., MUSTARD J. F. a. MUSTARD W. T., Transact. Amer. Soc. Artif. Intern. Org., 1959, t. V, p. 225.
16. KASCEVSKAIA L. A., Eksper. hirurghia, 1958, nr. 4, p. 27.
17. KAULLA K. N. (v.) Circulation, 1958, t. 17, p. 187.
18. KAULLA K. N. (v.) Schweiz. Med. Wschr., 1947, t. 77, p. 313.
19. KAULLA K. N. (v.) SCHNEEBERGER E. a. CURRY M., Fed. Proc., 1958, t. 17, p. 167.
20. KAULLA K. N. (v.) a. SCHULTZ R. L., Amer. J. Clin. Pathol., 1958, t. 29, p. 104.
21. KAULLA K. N. (v.) a. SWAN H., J. Thorac. Surg., 1958, t. 36, nr. 4, p. 519.
22. KAULLA K. N. (v.) et DELLA SANTA R., C. R. du 2-ème Congrès de la Soc. Int. Europ. d'Hématol., Rome, 1952, p. 778.
23. LASH H. G., SESSNER N. H., SOOHN K., KOLB E., HEINZEL J. u. KRATZERT R., Klin. Wschr., 1959, t. 37, nr. 4, p. 182.
24. LEVITSKAIA L. A., Eksper. hirurghia, 1958, nr. 3, p. 42.
25. LINCOLN A. F., MOORMAN J. A. a. SCHULTZ R. L., Surg. Gynec. Obstet., 1958, t. 105, p. 541.
26. MARINESCU V. și IONESCU M., *Probleme de actualitate în medicină*, București, Ed. medicală, 1960.
27. MARION P., GOUNOT J., ESTANOVE S., ESTANOVE J. F. et GOUNOT R., Mém. Acad. Chir., 1960, t. 86, nr. 16—17, p. 462.

Scanned with OKEN Scanner

28. MUSTARD J. F., Brit. J. Haematol., 1957, nr. 3, p. 202.
29. MUSTARD J. F., Amer. J. Clin. Pathol., 1958, t. 30, nr. 6.
30. NILLSON I. M., BLOMBÄCK M. a. FRANKEN I. (v.), Acta med. scand., 1958, t. 35, p. 159.
31. NILLSON I. M. a. SWEDBERG J., Acta chir. scand., 1959, t. 117, nr. 1—2, p. 47.
32. NYGAARD K. K., Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1932, t. 7, p. 544.
33. OWREN P. A., Amer. J. Med., 1953, t. 14, p. 201.
34. PERKINS H. A., OSBORN J. J. a. GERBODE F., *Problems in Coagulation. Extracorporeal Circulation*, Springfield-Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1958, p. 253.
35. PERLICK EBERHARD, *Antikoagulantien*, Leipzig, Ed. G. Thieme, 1957.
36. PENICK G. D., AVERETTE H. E., PETERS R. M. a. BRINKHOUSE H. M., *Thrombosis et dialsthesis hemorhagica*, 1958, t. 2, p. 218.
37. PENICK G. D., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1957, t. 96, p. 277.
38. PETRINA N., Chir. Torac., 1957, nr. 1, p. 10.
39. PETROV I. R., Patol. Fiziol. i Eksper. Terapia, 1958, nr. 6, p. 8.
40. PETROV I. R. şi GABLER E. V., Anal. rom.-sov., Chirurgie, 1955, nr. 1, p. 23.
41. PETROV I. R., Anal. rom.-sov., Chirurgie, 1956, nr. 1, p. 12.
42. PETROVSKI B. V., BABICERT S. S. şi KOLINTKAIA R. I., Chirurgia, 1956, nr. 9, p. 13.
43. PUDLAK P., Casopis Lékaru Ceskych, 1960, t. 99, nr. 1, p. 8.
44. ROMAN L., Viaţa med., 1955, nr. 9, p. 315.
45. ROMAN L., Med. int., 1955, seria B/1, p. 87.
46. REABOV G. A., Eksper. hirurghia, 1958, nr. 1, p. 25.
47. SENNING A., MURRAY M. A. a. NORBERG B., Surg., 1958, t. 43, p. 397.
48. SPITTEL J. A., PASCUZZI C. A., THOMPSON J. H. a. OWEN C. A., Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1960, t. 35, nr. 3, p. 37.
49. SWEDBERG J. a. NETTELBLAD C. SVEN, Acta chir. scand., 1959, t. 117, nr. 1—2, p. 60.
50. TEODORESCU-EXARCU I., IONESCU C. şi CLOPOTARU M., St. cerc. fiziol., 1959, nr. 4, p. 559.
51. TUDORANU G., BRĂTIANU A. şi NICULESCU M., *Metode de explorare în bolile sistemului hematopoietic şi ale sîngelui*, Bucureşti, Ed. medicală, 1959.
52. TUFT H. S. a. ROSENFIELD R. E., Amer. J. Clin. Pathol., 1947, t. 17, p. 704.
53. ŢURAI I., FONI I., PĂUŞESCU E., IONESCU C. şi CIUREL M., Probleme de terapeutică, 1959, nr. 4, p. 103.
54. ULIANOV M. I., Patol. Fiz. Eksp. Terapia, 1959, t. 3, nr. 1, p. 73.
55. VIŞNEVSKI A. A. i ANANIEV M. G., Eksper. hirurghia, 1958, nr. 3, p. 3.
56. WAINRIB E. A., Med. prom. S.S.S.R., 1956, nr. 3, p. 32.
57. WAINRIB E. A., Med. prom. S.S.S.R., 1956, nr. 2, p. 14.
58. WRIGHT H. P., *Blood Clotting and allied Problems*, New-York, Ed. Gorlies Macy, 1951, 119.
59. WRIGHT T. A., DARTE J. M. a. MUSTARD W. I., Canad. J. Surg., 1959, t. 2, p. 142.
60. WRIGHT T. A., DARTE J. M. a. MUSTARD W. T., Lancet, 1958, t. 31, p. 1157.

Scanned with OKEN Scanner

XI CONCENTRAȚIA PLASMATICĂ A HEPARINEI EXOGENE ȘI A FACTORILOR ANTICOAGULANȚI ENDOGENI ÎN CURSUL CIRCULAȚIEI EXTRACORPOREALE ÎN NORMOTERMIE

Exacustodian Păușescu
Marian Ionescu
Alice Rădulescu
Ludovic Ionescu*)

Starea de coagulabilitate a sîngelui este rezultanta echilibrului dinamic dintre factorii coagulanți și factorii anticoagulanți. Acest echilibru prezintă în mod normal oscilații între anumite limite, a căror depășire duce la apariția tulburărilor de coagulare într-un sens sau altul. În consecință, un studiu corect al acestui proces include cercetarea obligatorie a ambelor grupe de factori.

Circulația extracorporeală a impus modificarea artificială a acestui echilibru, în așa fel încît să se asigure, pe durata intervenției, incoagulabilizarea sîngelui. Fără heparină, metoda ar fi fost practic inutilizabilă.

Melrose a dovedit acest fapt într-un lot de experiențe foarte interesante. Acest autor a perfuzat 4 cîini cu un aparat inimă-plămîn artificial — conceput de el — fără a folosi heparină sau alt anticoagulant. Perfuzia a fost posibilă, dat fiind că sîngele nu a stat în mașină suficient timp pentru a se coagula. Animalele au fost perfuzate cu succes, însă în faza postoperatorie toate au sîngerat mortal, echilibrul lor fluido-coagulant fiind alterat ireversibil (9).

În cursul circulației extracorporeale, echilibrul fluido-coagulant sanguin suferă diferite modificări : pe de o parte incoagulabilizarea inițială cu heparină, pe de altă parte „traumatizarea" factorilor coagulanți, ce se realizează prin însăși funcționarea aparatului.

Acest din urmă aspect a fost obiectul altor lucrări efectuate în cadrul clinicii noastre (24).

Heparina pare a preveni în mare măsură dezordinile grave produse de trecerea sîngelui prin circuitul biologic al aparatului. Senning a observat că hemoragiile postoperatorii au fost mai mari dacă animalele au primit 1,5 — 2 mg heparină/kg corp, decît dacă doza a fost de 3,5 — 4 mg/kg corp (40). Aceste date confirmă rezultatele experiențelor lui Mel-

*) Asistență tehnică : Rodica Florescu.

Scanned with OKEN Scanner

rose și scot în evidență necesitatea menținerii unui titru adecvat de heparină în sînge pentru prevenirea accidentelor hemoragice.

În general, dozele de heparină administrate de diverși autori au variat de la 1,5 mg/kg corp (Lillehei, 1955; Burakovski, 1955; Lam, 1957) pînă la 3 mg/kg corp (Donald, 1956; Jones, 1956; Vișnevski, 1958; Schimert 1958), iar în sîngele de perfuzie stocat ele au fost cuprinse între 15 și 30 mg/500 ml sînge (20), (40), (43), (44), (45).

Aceste limite largi de dozaj au fost impuse de faptul că în realizarea unei concentrații plasmatice eficiente a heparinei există variații individuale foarte numeroase (6), (25). Aceleași variații apar și în relația dintre timpul de coagulare și conținutul sîngelui în heparină. De exemplu, la o concentrație de 2,6 — 3,6 unități heparină/ml plasmă, timpul Howell se întinde de la 47 minute la 180 minute, nivelul heparinic minim pentru incoagulabilizarea nelimitată a sîngelui fiind socotit a fi de 3,6 u/ml sînge (40).

Testele de coagulare obișnuite nu pot fi folosite pentru controlul concentrației plasmatice a heparinei decît ca mijloace de orientare și numai deasupra acestei limite.

Dacă se ține seamă de faptul că unii autori citează circumstanțe în care după o oră de circulație extracorporeală normală și o concentrație plasmatică de 4 u/ml, heparina poate dispare din sînge pînă la valoarea de 1 u/ml (40) și că alții susțin posibilitatea unei eliberări masive de heparină printr-o scădere pronunțată a trombocitelor și reducerea consecutivă a efectului lor antiheparinic (8), explorarea indicelui de heparină trebuie să intre în componența testelor de rutină pentru intervențiile chirurgicale pe inima deschisă cu ajutorul aparatului inimă-plămîn artificial.

Titrul sanguin al heparinei condiționează modificările coagulabilității sanguine intra- și postoperator într-un sens sau altul și măsurile terapeutice respective. Dacă se produce o scădere a cantității de heparină sub limita de siguranță, microcoagulii formați în vasele mici pot declanșa activarea sistemului fibrinolitic, proces redutabil atunci cînd nu se iau măsuri corespunzătoare (administrarea de fibrinogen și heparină). În cazul acestor măsuri pare să intervină însă riscul „rebound"-ului heparinic, dacă nu se cunoaște concentrația plasmatică a acestei substanțe. Dimpotrivă, supraîncărcarea autogenă cu heparină consecutivă scăderii trombocitelor, deși se manifestă clinic prin hemoragie ca și fibrinoliza exagerată, impune administrarea de concentrate de trombocite și sulfat de protamină.

Necesitatea unui control optim al incoagulabilizării sîngelui și al potențialului funcțional al factorilor coagulanți este determinată și de relația cantitativă particulară, care există între heparină și protamină.

În general, heparina se neutralizează cu protamină în proporție de mg/mg (1), (4), (8), (9), (13), (40). Protamina pare a acționa mai eficient asupra heparinei *in vivo* decît *in vitro*, exceptînd cazurile cînd trombocitopenia este prezentă și se face necesară o cantitate mai mare de protamină (1 mg heparină/2 mg protamină) (31).

Cercetările recente recomandă ca în cursul folosirii protaminei să se țină seamă de două fapte și anume: *a*) ritmul de distrugere a acestei

Scanned with OKEN Scanner

substanţe injectată intravenos depăşeşte pe acela al heparinei şi de aceea uneori o a doua doză de 1/2 din cantitatea administrată iniţial poate fi necesară după aproximativ 2 ore (8); *b*) deşi sulfatul de protamină determină neutralizarea completă a heparinei şi restabileşte echilibrul fluido-coagulant sanguin normal, el are acţiune specifică anticoagulantă, cînd este în exces şi poate fi incriminat ca o cauză posibilă a anomaliilor de hemostază postperfuzională (1), (2), (8), (36). Se pare că nici polybrene-ul (hexamethrine-bromide-Abbott), o sare cuaternară polimerică de amoniu, propusă de curînd pentru înlocuirea protaminei (1), (30), (46), nu este lipsit de aceste dezavantaje; toate studiile au fost concludente în privinţa acţiunii neutralizante satisfăcătoare a acesteia asupra heparinei *in vitro* şi *in vivo*, totuşi nu au fost bine definite aspectele cantitative ale neutralizării în comparaţie cu protamina şi lipsa unei acţiuni specifice anticoagulante.

Cercetările lui Kaulla acordă problemei incoagulabilizării sîngelui în cursul circulaţiei extracorporeale implicaţii mult mai vaste. El susţine că în cursul unora dintre hemoragiile postperfuzionale apare, o dată cu activarea sistemului fibrinolitic sau independent de ea, un anticoagulant nou, produs de organism (15), (16), (17). Acest anticoagulant, pe care alţii îl asimilează cu heparina („rebound" heparinic) (18), poate inactiva fie trombina, fie tromboplastina şi poate avea un comportament diferit de al heparinei faţă de protamină.

Problema naturii acestui anticoagulant sau acestor anticoagulanţi noi nu şi-a găsit pînă în prezent rezolvarea. Pentru activitatea antitrombinică a acestora, incriminată de unii autori, nu există încă suficiente argumente.

Dificultăţile în soluţionarea problemei sînt condiţionate, pe de o parte, de multitudinea factorilor anticoagulanţi endogeni şi relaţiile lor de reciprocitate, iar pe de altă parte de lipsa unor metode adecvate de explorare. Pînă acum s-a descris aproape pentru fiecare factor coagulant un factor inhibitor corespunzător, fără a mai lua în considerare trombina pentru care se recunosc 4 sisteme antagoniste specifice (10), iar pentru determinarea activităţii acestor anticoaguline nu există decît 4—5 metode cu sensibilitate relativă.

Dacă apariţia unor anticoaguline noi se asociază cu activarea sistemului fibrinolitic, posibilităţile de detectare selectivă se reduc şi mai mult şi se ajunge uşor la interpretări eronate, care limitează considerabil eficienţa tentativei de corecţie a discraziei sanguine.

Datele noastre privind modificările sistemului fibrinolitic în cursul circulaţiei extracorporeale au fost relatate într-o altă lucrare (24).

După unii autorii, în cursul hipotermiei în jurul a + 28°C executată în vederea unor intervenţii pe cord, procesul coagulării nu pare a fi afectat. Cel mult poate apare o prelungire a timpului de protrombină în timpul refrigerării, datorită unui inhibitor specific şi o uşoară tendinţă la hipercoagulabilitate în timpul reîncălzirii (16). Dimpotrivă, în timpul hipotermiei sub+20°C par a se produce modificări de amploare şi sens diferit. În cursul refrigerării, Lash (18) relatează creşterea coagulabilităţii globale ca urmare a creşterii activităţii tromboplastinei şi complexului

Scanned with OKEN Scanner

protrombinic și a reducerii activității antitrombinei. După faza stopului cardiac, în cursul reîncălzirii și cardiostimulării, crește titrul plasmatic al heparinei, datorită „hipocirculației" din perioada refrigerării.

Nu există în literatură decît foarte puține date asupra comportamentului factorilor anticoagulanți, inclusiv al heparinei adăugate, în cursul hipotermiei profunde în jurul a + 6°C. Sînt citate însă o serie de date referitoare la alte constante biologice, pe baza cărora se poate presupune că hipotermia profundă nu aduce prejudicii grave organismului (23).

Datele contradictorii privind desfășurarea acțiunii anticoagulinelor în cursul circulației extracorporeale în normotermie, insuficiența cercetărilor asupra acestor factori în condiții de hipotermie joasă, precum și faptul că utilizarea heparinei pentru incoagulabilizarea sîngelui impune verificarea biologică a fiecărui produs în parte, ne-au determinat să studiem această problemă.

Înainte de a prezenta rezultatele obținute în experiențele noastre, este necesar să explicăm de ce se impune verificarea biologică a fiecărui sort de heparină.

A devenit un fapt obișnuit ca dozajul heparinei să se exprime în mg /kg corp și să se omologheze 100 de unități heparină cu 1 mg, conform cerințelor majorității farmacopeelor din lume. De cînd însă unele farmacopee recomandă ca unitățile de heparină pentru 1 mg să nu fie sub 110, lăsînd de fapt la latitudinea producătorului omologarea peste această limită, această asimilare nu mai poate fi valabilă. De asemenea, dacă se ține seamă că heparina nu este un material pur din punct de vedere chimic și că puțini dintre cei care o produc și-au revizuit producția după introducerea circulației extracorporeale în chirurgia cardiacă, necesitatea unui control foarte riguros se impune în mod obligatoriu. Pentru celelalte probleme de terapeutică (arterite, infarct miocardic etc.) aceste considerații nu ating importanța pe care o au în cazul circulației extracorporeale.

MATERIAL ȘI METODĂ

Cercetările noastre au fost efectuate asupra a 18 cîini supuși unor intervenții chirurgicale pe cord cu ajutorul circulației extracorporeale în normotermie, folosind un aparat prezentat în alte lucrări (23), (24). Pe un alt lot de 29 cîini cărora li s-au administrat la intervale diferite doze variabile de heparină și protamină, precum și în 10 experiențe de testare a heparinei din sînge în condiții de stocaj și traumatizare similare acelora impuse de pregătirea și executarea unei intervenții pe cord deschis, s-a urmărit elucidarea unor probleme legate de incoagulabilizarea sîngelui în cursul perfuziei totale a organismului.

Pentru evaluarea activității heparinice a sîngelui s-a determinat cifra de heparină după metoda cu albastru de toluidină (Pieptea) și prin titrarea cu protamină, iar pentru punerea în evidență a altor anticoagulanți s-a utilizat testul de coagulare-diluție (Chevallier-Fiehrer) (8), (41).

Probele de sînge au fost recoltate după cum urmează : I — de la animalul preanesteziat ; II — din sîngele colectat ; III — în timpul by-pass-ului cardio-pulmonar total, la inducerea stopului cardiac cu citrat de potasiu ; IV — în perioada cardiotomiei ; V — la sfîrșitul perfuziei și VI — postoperator, la intervale constante după protaminare.

Scanned with OKEN Scanner

În perioada circulaţiei extracorporeale s-a consemnat timpul de perfuzie după care a fost făcută determinarea, iar în perioada postperfuzională, timpul dintre administrarea protaminei şi recoltarea probei.

În experienţele suplimentare efectuate, determinările au fost făcute la intervale variabile, după cum se menţionează în tabelele respective.

REZULTATE

A. *Concentraţia plasmatică a heparinei în cursul circulaţiei extracorporeale* (tabelul nr. 1) a înregistrat valori variabile de la un animal la altul, atît ca nivel iniţial, cît şi ca evoluţie intra-şi postoperatorie.

Astfel heparina endogenă la animalele preanesteziate (I) nu a depăşit limitele normale decît într-un singur caz (cîinele nr. 12), dar a oscilat în cadrul acestor limite între 3,7 şi 10 u/ml sînge (cu frecvenţa maximă la 6,6 u/ml).

În condiţiile noastre de heparinare a sîngelui recoltat (2 500 u/500 ml sînge) s-a realizat o concentraţie plasmatică a acestui anticoagulant mai mare decît cifrele de fond în medie cu 5,5 u/ml sînge (II). Cu excepţia a cîtorva animale (cîinii nr. 1, 9, 10, 13, 14, 17) adaosul de heparină a provocat o creştere a indicelui respectiv cu peste 5 u/ml sînge. Este de remarcat faptul că în timp ce la limita inferioară a creşterii eficace a puterii heparinice a sîngelui s-au situat numai 22,2% din animalele lotului experimentat, 38,8% dintre ele au prezentat indici de heparină mai mari cu 6,6 — 12,1 u/ml sînge.

Din aceste date reiese că stocajul sîngelui la + 4°C timp de 1—2 ore — conform condiţiilor noastre de experimentare — poate determina creşterea activităţii heparinice a acestuia imediat după recoltare, prin eliberarea unei cantităţi de heparină endogenă blocată pînă în acel moment.

În cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total (III, IV, V), evoluţia indicelui de heparină a manifestat fie o tendinţă de reducere continuă, fie o creştere iniţială urmată de scădere lentă. Prima modalitate de evoluţie a fost mai frecventă în comparaţie cu a doua.

În cel dintîi caz, la sfîrşitul perfuziei, care a avut o durată de 35—101 minute, scăderea medie a indicelui de heparină a fost de 4,9 u/ml sînge (cu limite de variaţie cuprinse între 1,6 şi 8,3 u/ml).

În cazul celei de-a doua modalităţi evolutive, scăderea medie a indicelui de heparină la sfîrşitul perfuziei (35—65 minute) a fost numai de 2 u/ml sînge (cu oscilaţii maxime cuprinse între 1,6 şi 5 u/ml).

Nu s-a putut stabili vreo corelaţie între durata by-pass-ului cardio-pulmonar total şi modificarea indicelui de heparină în nici una din circumstanţele menţionate.

Există însă o evidentă relaţie de cauzalitate între valoarea numerică a trombocitelor şi dinamica acestui indicator. De exemplu, la cîinele nr. 11 creşterea indicelui de heparină la începutul perfuziei totale a organismului (III) s-a însoţit de o scădere a numărului de trombocite cu aproape 100 000/mm³. De asemenea la cîinii nr. 10, 13 şi 14 s-a evidenţiat acest fapt. Stopul cardiac şi cardiotomia (IV) au provocat modificări similare (cîinii nr. 3, 10, 16).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 1

Indicele de heparină (h) (unități heparină ml sînge) comparativ cu numărul de trombocite (t) (mii mm³ sînge) în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie

Experiența	Momentul recoltării probelor de sînge											
	I		II		III		IV		V		VI	
	h	t	h	t	h	t	h	t	h	t	h	t
1	3,7	332	6,2	210	6,2 (5)	194	5,4 (25)	185	3,7 (101)	178	—	—
2	10,0	430	16,6	252	11,6 (15)	238	—	—	8,3 (45)	182	15,0 (120)	194
3	10,0	220	16,6	256	13,3 (15)	162	15,0 (36)	142	—	—	—	—
4	6,6	270	15,0	218	13,3 (10)	152	8,3 (35)	150	—	—	10,0 (10)	140
5	6,2	252	18,3	208	11,6 (20)	128	11,6 (38)	115	13,3 (60)	105	—	—
6	10,0	318	16,6	276	16,6 (18)	264	13,3 (35)	260	10,0 (70)	255	—	—
7	6,6	352	11,6	308	10,0 (21)	230	10,0 (36)	198	10,0 (61)	158	—	—
8	6,6	205	13,3	228	11,6 (14)	215	10,0 (29)	200	10,0 (48)	175	6,6 (60) 8,3 (180)	170/185
9	10,0	320	13,3	299	13,3 (15)	280	11,6 (35)	261	10,0 (55)	244	8,3 (150)	190
10	6,6	306	8,3	302	10,0 (9)	275	11,6 (34)	272	8,3 (48)	270	—	—
11	6,6	360	11,6	384	15,0 (10)	310	—	—	—	—	—	—
12	11,6	338	21,6	278	16,6 (12)	265	13,3 (27)	261	13,3 (50)	200	—	—
13	6,6	242	10,0	174	13,3 (10)	170	13,3 (29)	156	11,6 (60)	141	13,3 (120)	120
14	10,0	314	11,6	336	15,0 (10)	218	15,0 (27)	188	13,3 (50)	162	15,0 (120)	160
15	8,3	318	16,6	188	15,0 (5)	177	15,0 (15)	163	11,6 (47)	152	6,6 (30)	166
16	6,6	236	11,6	122	11,6 (12)	120	13,3 (22)	102	11,6 (60)	102	8,3 (150)	110
17	6,6	380	8,3	356	11,6 (18)	280	10,0 (20)	254	10,0 (65)	210	8,3 (120)	182
18	8,3	472	13,3	250	11,6 (15)	198	11,6 (25)	173	10,0 (70)	140	—	—

În paranteze: minute de perfuzie (III, IV, V) și minute după protaminare (VI)

Scanned with OKEN Scanner

La sfîrşitul perfuziei însă nu s-au mai semnalat creşteri ale indicelui de heparină în comparaţie cu cifrele anterioare, decît într-un singur caz (cîinele nr. 5), de data aceasta fără o semnificaţie precisă.

În consecinţă, pe baza acestor observaţii se poate afirma că durata perfuziei nu influenţează în mod deosebit nivelul heparinei din sînge, dacă nu apar concomitent scăderi apreciabile ale numărului de trombocite, provocate fie de funcţionarea defectuoasă a aparatului inimă-plămîn artificial, fie — mai ales — de fragilitatea anormală a acestor elemente figurate.

În figura 1 este ilustrată grafic evoluţia indicelui de heparină în cursul circulaţiei extracorporeale şi corelaţia sa cu modificările numărului de trombocite. În ceea ce priveşte pH-ul sîngelui, se pare că influenţa sa asupra cifrei de heparină nu a avut consecinţe importante.

Neutralizarea postoperatorie a heparinei cu sulfat de protamină mg/mg (VI) a fost eficace numai pe o durată limitată, ceea ce a impus uneori administrarea unei doze suplimentare din acest drog. Cifrele de heparină s-au menţinut la limita superioară a valorilor normale (8,3 — —10 u/ml sînge) în majoritatea cazurilor investigate, iar la 3 dintre animale (cîinii nr. 2, 13, 14) au depăşit aceste valori după 120 de minute de la protaminare. Acest „rebound" heparinic s-a produs independent de numărul trombocitelor, care a rămas nemodificat sau a manifestat o uşoară tendinţă la revenire.

Din datele obţinute pe lotul experimental suplimentar reiese că neutralizarea heparinei *in vivo* cu sulfat de protamină implică şi intervenţia altor factori în afara acelora menţionaţi mai sus.

În tabelul nr. 2 sînt expuse cifrele de heparină înregistrate la intervale regulate timp de 6 ore după administrarea unor doze variabile de anticoagulant şi neutralizarea sa cu sulfat de protamină mg/mg.

Aceste cifre pun în evidenţă următoarele fapte :

a) După neutralizarea corespunzătoare *in vivo* a dozei de 100 u heparină/kg corp, „rebound"-ul heparinic a fost puţin evident ; indicele de heparină a crescut în primele 2 ore cu 1,7 — 3,3 u/ml sînge faţă de cifra de fond şi a scăzut mult sub această cifră după 6 ore (fig. 2).

b) Doza de 200 u heparină/kg corp a fost neutralizată în mod eficace la proporţia mg/mg utilizată, iar tendinţa de creştere a nivelului său în sînge manif estatăşi în acest caz la 1—2 ore de la protaminare nu a depăşit cifrele de fond ; după 1 oră, indicele de heparină a scăzut de la valoarea medie de 9 u/ml sînge la 3,7 u/ml iar nivelul cel mai ridicat (realizat după 2 ore) a fost de numai 7,5 u/ml (fig. 3).

c) „Rebound"-ul heparinic apărut după administrarea şi neutralizarea consecutivă a dozei de 300 u heparină/kg corp a atins după 1 oră valoarea medie de 11,9 u/ml sînge, ceea ce reprezintă în comparaţie cu cifrele de fond numai o creştere de 2 u/ml ; evoluţia ulterioară a înregistrat o curbă descendentă, cu excepţia a 2 cazuri în care, după 4 ore, s-a schiţat un nou „rebound" heparinic de amplitudine mai mică (fig. 2).

Scanned with OKEN Scanner

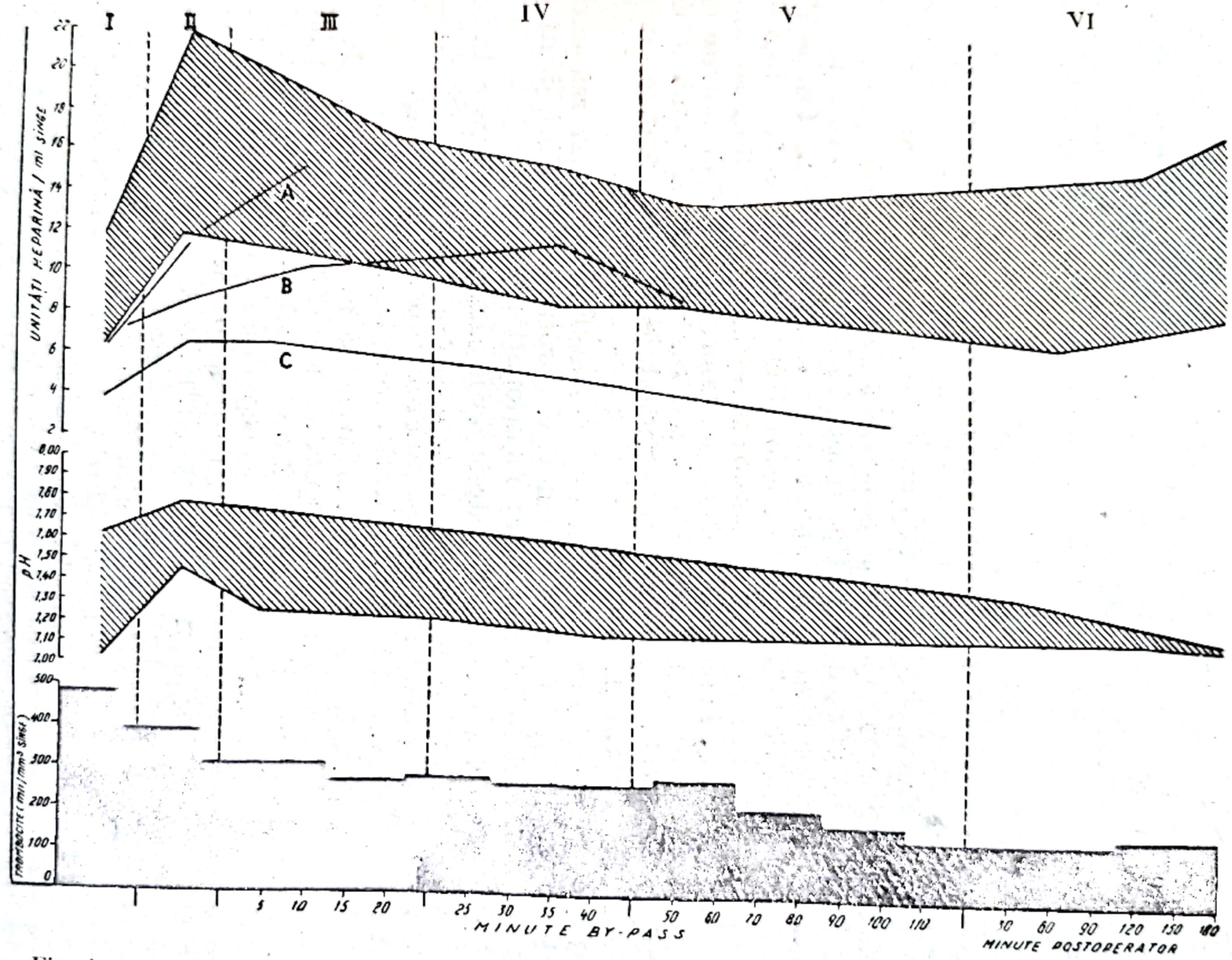


Fig. 1. — Grafic integrativ al variației indicelui de heparină în raport cu pH-ul și numărul de trombocite în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie.

d) Doza de 400 unităţi heparină/kg corp s-a dovedit a fi mai greu de controlat; în prima oră după administrarea sulfatului de protamină s-a produs o scădere bruscă a indicelui de heparină de la 12,4 u/ml sînge la 4,4 u/ml sînge, ca după 2 ore să apară un puternic „rebound" în timpul căruia s-a înregistrat o creştere a acestui indice cu 11,4 u/ml sînge faţă

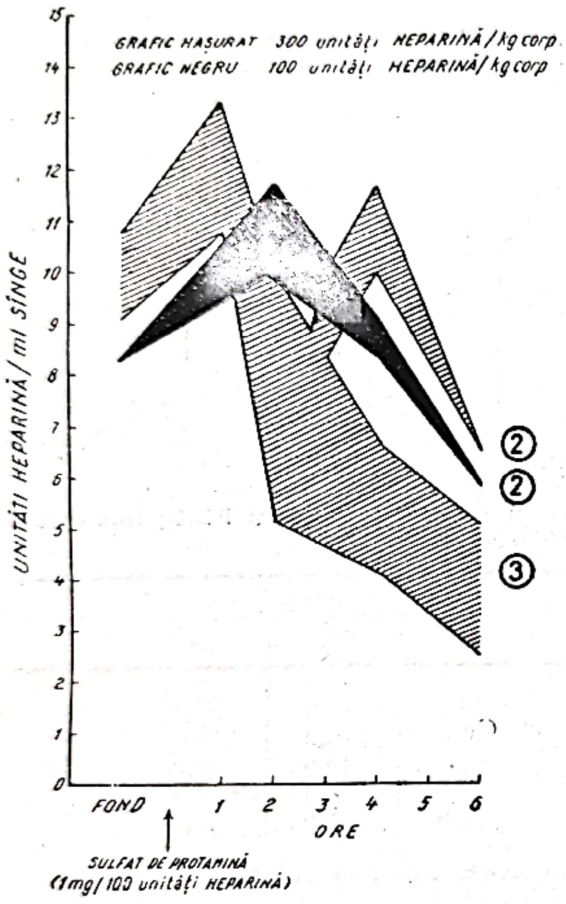


Fig. 2. — Evoluţia indicelui de heparină *in vivo* după neutralizare cu sulfat de protamină (mg/mg).

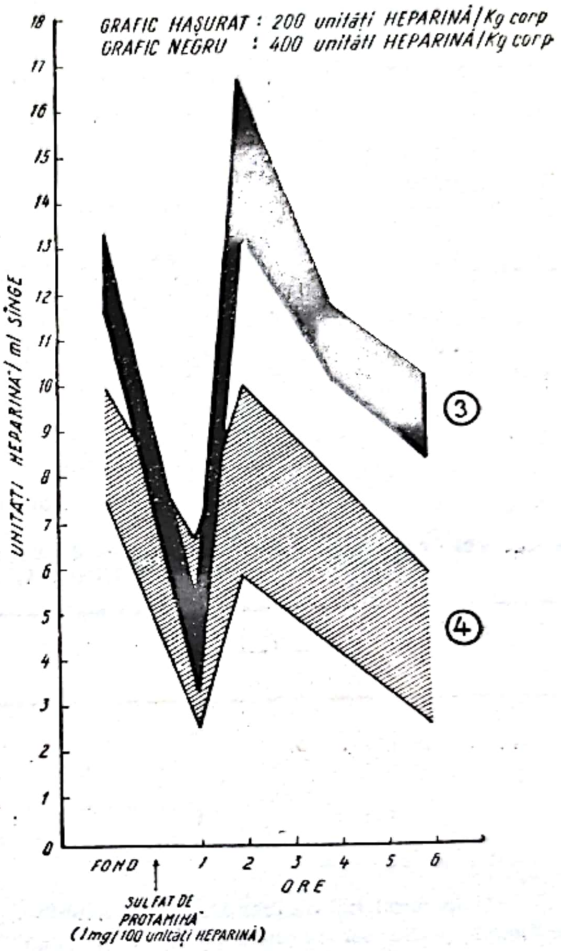


Fig. 3. — Evoluţia indicelui de heparină *in vivo* după neutralizare cu sulfat de protamină (mg/mg).

de ora precedentă; restabilirea unor cifre normale de heparină s-a realizat numai după 6 ore (fig. 3).

Din cele prezentate mai sus se poate trage concluzia că doza de heparină care conferă siguranţa unei incoagulabilizări fără riscuri intraoperatorii şi a unei recoagulabilizări prompte, uşor controlată, este aceea de 200—300 u heparină/kg corp.

Valabilitatea acestei constatări este condiţionată în cazul circulaţiei extracorporeale şi de puterea heparinică actuală a sîngelui în raport cu durata stocajului.

În tabelul nr. 3 sînt expuse datele privind neutralizarea heparinei prin stocajul şi traumatizarea sîngelui la + 27°C.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 2

Evoluția indicelui de heparină (unități heparină/ml sînge) *in vivo* după neutralizare cu sulfat de protamină mg mg

Doza de heparină (unități/kg corp)		100		200				300					400		
Numărul animalului		1	2	1	2	3	4	1	2	3	4	5	1	2	3
Fond		8,3	8,3	9,1	7,5	10,0	10,0	9,1	10,8	10,0	10,0	10,0	—	11,6	13,3
Ore după neutralizarea heparinei cu sulfat de protamină	1	10,0	10,0	2,5	2,5	3,3	6,6	10,8	12,5	11,6	13,3	11,6	5,0	3,3	5,0
	2	10,0	11,6	5,8	7,5	6,8	10,0	7,5	9,1	6,6	10,0	5,0	13,3	16,6	16,6
	3	—	—	—	—	5,3	6,6	—	—	—	—	10,0	—	—	13,3
	4	8,3	9,1	4,1	5,8	5,3	—	4,1	4,1	10,0	6,6	11,6	10,0	11,6	11,6
	5	—	—	—	—	—	5,8	—	—	—	—	—	—	—	—
	6	5,8	5,8	2,5	5,8	3,3	5,8	2,5	2,5	6,6	5,0	6,6	10,0	8,3	8,3
Doza de sulfat de protamină (mg/kg corp)		1		2				3					4		

Tabelul nr. 3

Neutralizarea heparinei prin stocajul și trecerea sîngelui prin circuitul biologic al aparatului inimă-plămîn artificial la + 27°C (unități heparină/ml sînge)*)

Doza de heparină utilizată		2 500 u / 500 ml sînge				
Experiența		I	II	III	IV	V
Ore de la recoltarea sîngelui	1	—	18,3	18,3	20,0	13,5
	2	11,6	11,6	10,0	13,3	8,3
	3	11,6	8,3	10,0	10,0	6,6
	4	8,3	6,6	6,6	6,6	5,0
	5	—	5,0	5,0	6,6	5,0

*) În cursul experiențelor III – V, în intervalul dintre probele 1 și 2, sîngele a fost trecut prin filtrul de cardiotomie și circuitul respectiv.

Din acest tabel, ca și din figura 4, reiese în primul rînd că doza de heparină utilizată pentru recoltarea sîngelui a realizat un indice de heparină situat deasupra limitei normale superioare cu 3,3 — 10 u/ml, cifra medie a creșterii activității acestuia fiind de 5 u/ml. În al doilea rînd se poate constata că trecerea sîngelui prin circuitul biologic al aparatului inimă-plămîn artificial a accelerat ritmul de distrugere a heparinei de aproape 4 ori în comparție cu neutralizarea sa prin stocaj. În timp ce indicele de heparină a prezentat în condițiile stocajului la + 27°C o scădere medie orară de 1,7 u/ml, în același interval de funcționare a aparatului media reducerii sale a fost de 6,6 u/ml.

Restrîngînd limitele acestui experiment numai la perioada de funcționare a aparatului și efectuînd determinări ale indicelui de hepa-

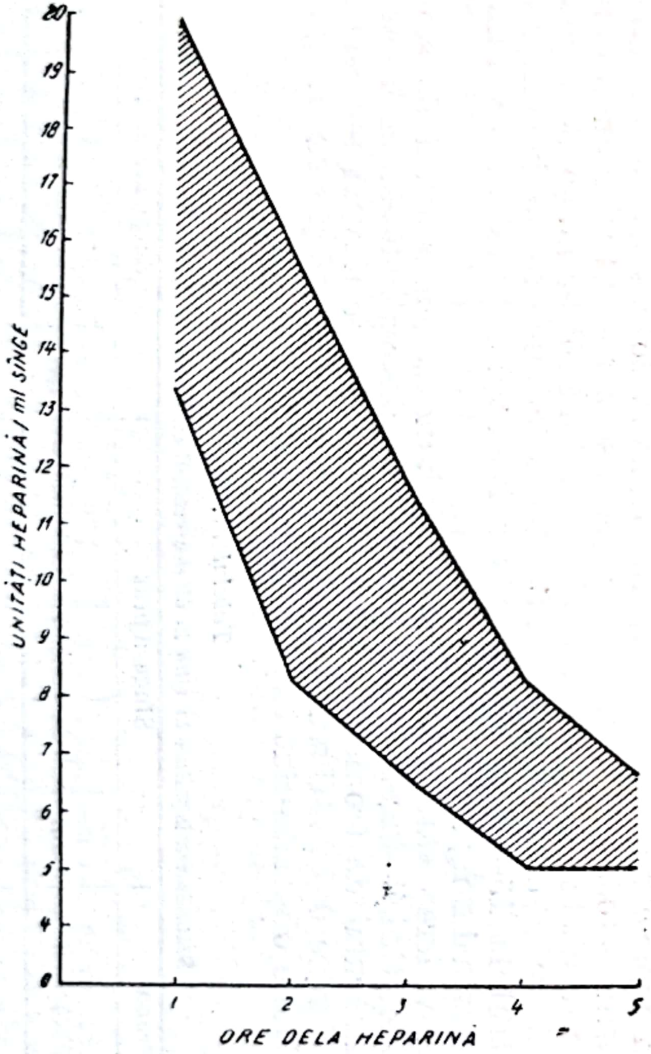


Fig. 4. — Neutralizarea heparinei prin stocaj la 27°C (grafic integrativ).

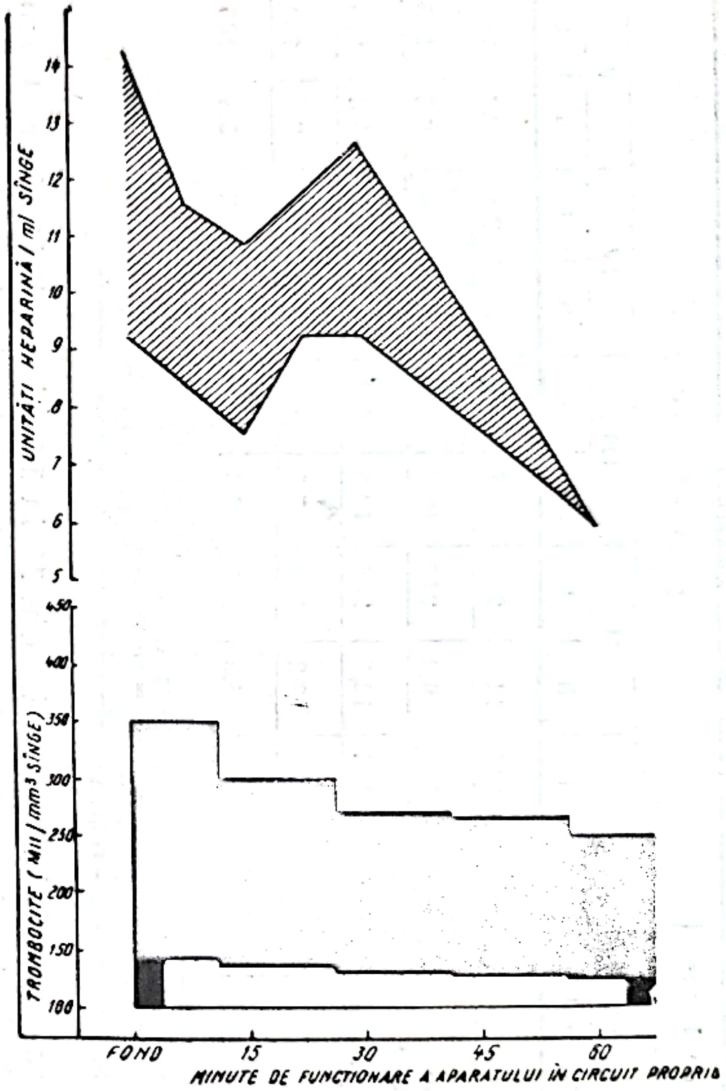


Fig. 5. — Neutralizarea heparinei *in vitro* prin trecerea sîngelui prin circuitul biologic al aparatului (grafic integrativ).

Tabelul nr. 4

Neutralizarea heparinei *în vitro* prin trecerea sîngelui prin circuitul biologic al aparatului cord-plămîn artificial (h) (unități heparină/ml sînge) în comparație cu numărul de trombocite (t) (mii/mm 3 sînge)

Doza de heparină utilizată		2 500 u/500 ml sînge									
Experiența		I		II		III		IV		V	
Indicatorul		h	t	h	t	h	t	h	t	h	t
Cifra de fond		12,5	144	14,2	264	9,2	350	12,5	310	10,8	280
Minute de funcționare a aparatului	15	10,8	140	9,2	240	10,8	300	7,5	290	9,2	245
	30	12,5	132	12,5	202	12,5	271	10,8	270	9,2	215
	45	7,5	130	9,2	193	7,5	269	7,5	250	7,5	189
	60	5,8	121	5,8	185	5,8	250	5,8	152	5,8	160

Condițiile de funcționare a aparatului:
Turația inițială a pompei rotative = 28–40 t/min
Turația terminală a pompei rotative = 30–65 t/min
Temperatura sîngelui = + 26° 5 C
Debit sanguin = 30–40 l/min

rină și numărului de trombocite din 15 în 15 minute (tabelul nr. 4) am observat că evoluția curbei de distrugere a heparinei prezintă în acest caz o evidentă fazicitate, condiționată de scăderea numărului de trombocite (fig. 5).

În momentul începerii experimentului, valoarea medie a indicelui de heparină a fost de 11,8 u/ml sînge; ea a scăzut la 9,1 u/ml după 15 minute, a revenit la 11,5 u/ml după 30 minute și apoi s-a micșorat progresiv pînă la 5,8 u/ml după 60 minute. Scăderea maximă a trombocitelor s-a înregistrat la 15—30 minute și a coincis cu tendința de refacere a nivelului heparinei sanguine.

În vederea stabilirii acțiunii simultane a temperaturii de stocaj și a traumatizării sîngelui s-a efectuat determinarea indicelui de heparină și a numărului de trombocite după o oră de menținere la temperaturi cuprinse între 0 și 37° C a unor flacoane cu sînge agitat și sînge neagitat.

Datele obținute sînt expuse în tabelul nr. 5.

Tabelul nr. 5

Neutralizarea heparinei *în vitro* în diverse condiții de temperatură și traumatizare

Proba	Sînge agitat					Sînge neagitat				
Temperatura de stocaj	Control	37°C	26°C	8°C	0°C	Control	37°C	26°C	8°C	0°C
Indice de heparină (u/ml sînge)	11,6	10,0	8,3	8,3	6,6	11,6	10,0	10,0	10,0	8,3
Trombocite (mii/mm³)	384	373	376	342	336	328	317	308	300	302

Scanned with OKEN Scanner

Această experienţă a arătat, pe de o parte, că scăderea temperaturii afectează în mai mică măsură numărul de trombocite în comparaţie cu traumatizarea sîngelui, iar, pe de alta, că, în condiţiile unei scăderi importante a acestora, indicele de heparină se menţine ridicat la temperaturi variind între limite foarte largi (8° — 37°C). În acest din urmă caz acti-

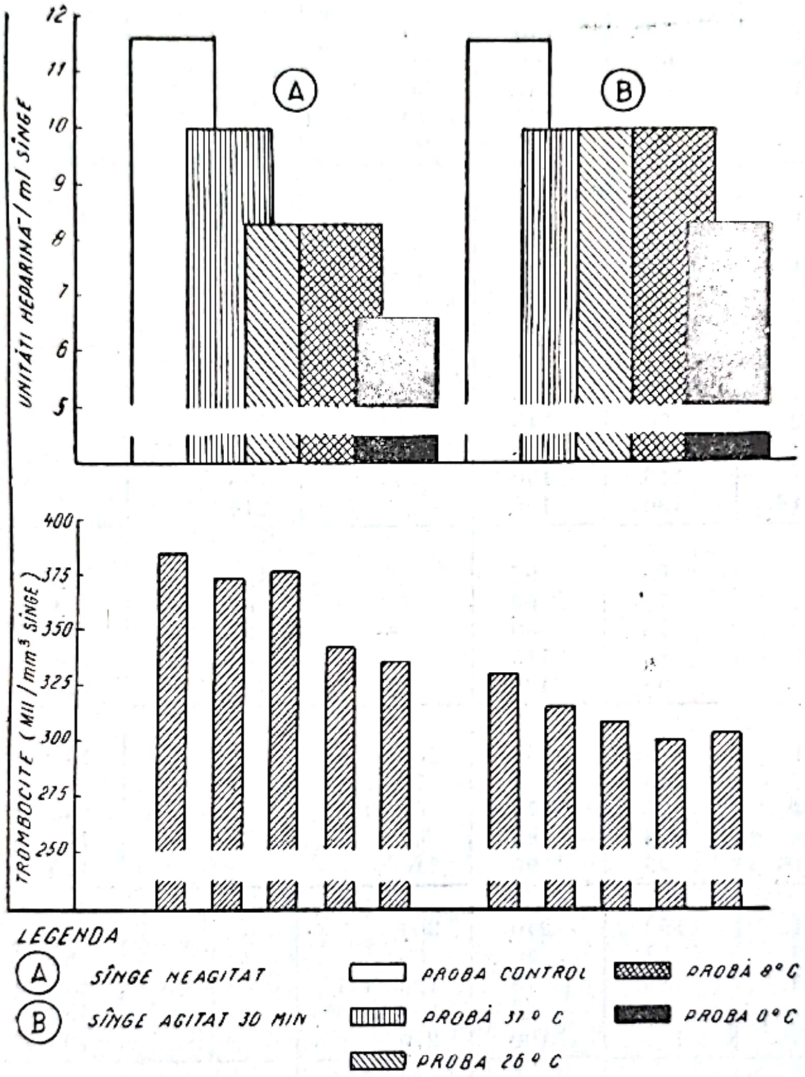


Fig. 6. — Neutralizarea heparinei *in vitro* în diverse condiţii de temperatură şi traumatizare.

vitatea heparinică a sîngelui creşte într-o asemenea măsură, încît nu mai este influenţată de variaţii mici de temperatură şi se deprimă evident numai la temperaturi foarte scăzute (0°C).

În figura 6 este reprezentată grafic această constatare.

B. *Concentraţia plasmatică a anticoagulanţilor endogeni în cursul circulaţiei extracorporeale* (tabelul nr. 6) a fost explorată prin diluarea plasmei 1/2—1/16 (testul Chevallier).

Tabelul nr. 6

Valorile testului de coagulare-diluție (Chevallier) în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie

Numărul animalului	Diluția plasmei	Probele de singe					
		I	II	III	IV	V	VI
1	1/1	90	140	150			
	1/2	62	60	60			
	1/4	67	54	70 (9)	—	—	—
	1/8	78	74	70			
	1/16	95	98	95			
2	1/1	65	165		48		
	1/2	55	70		37		
	1/4	75	95	—	100 (30)	—	—
	1/8	125	140		127		
	1/16	152	185		163		
3	1/1	102	130		175		
	1/2	78	115		135		
	1/4	90	142	—	158 (45)	—	—
	1/8	115	150		195		
	1/16	130	158		214		
4	1/1	85	97		152	105	
	1/2	70	62		62	80	
	1/4	75	80	—	95 (51)	98 (70)	—
	1/8	80	115		80	110	
	1/16	95	138		100	128	
5	1/1	80	150	162		155	
	1/2	55	50	70		60	
	1/4	65	75	82 (10)	—	85 (38)	—
	1/8	76	80	89		112	
	1/16	95	95	110		125	
6	1/1	192	240	304		210	
	1/2	75	60	62		92	
	1/4	85	75	120 (7)	—	115 (61)	—
	1/8	155	88	168		152	
	1/16	195	100	210		195	
7	1/1	99	330	338		155	
	1/2	75	65	92		95	
	1/4	105	100	130 (5)	—	110 (101)	—
	1/8	125	150	145		115	
	1/16	160	198	185		145	
8	1/1	120	205	190		330	
	1/2	75	90	65		158	
	1/4	80	112	95 (15)	—	215 (36)	—
	1/8	90	130	114		224	
	1/16	95	148	140		230	

În paranteze: minute de perfuzie (III, IV, V) și minute după protaminare (VI)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 6, (continuare)

Numărul animalului	Diluţia plasmei	Probele de sînge					
		I	II	III	IV	V	VI
9	1/1	81	148	330		217	511
	1/2	57	94	110		150	360
	1/4	65	61	124 (15)	—	110 (45)	215 (120)
	1/8	70	90	115		198	227
	1/16	90	118	130		240	235
10	1/1	115	195	307		195	191
	1/2	60	105	225		165	170
	1/4	67	115	298 (10)	—	184 (65)	162 (120)
	1/8	81	130	252		212	172
	1/16	100	155	381		228	183
11	1/1	84	235	315		285	195
	1/2	65	176	242		222	145
	1/4	73	195	225 (38)	—	230 (60)	150 (10)
	1/8	75	205	270		236	168
	1/16	80	205	307		241	235
12	1/1	117	310	365	280	185	
	1/2	80	150	250	195	158	
	1/4	119	192	298 (18)	235 (35)	205 (70)	—
	1/8	182	241	345	262	242	
	1/16	206	260	398	299	269	
13	1/1	112	267	189	136	115	
	1/2	101	142	145	112	95	
	1/4	109	150	165 (21)	150 (35)	122 (61)	—
	1/8	155	120	200	190	142	
	1/16	193	165	222	220	180	
14	1/1	135	270	320	230	241	360
	1/2	120	155	230	203	220	190
	1/4	200	225	295 (14)	275 (29)	245 (48)	232 (60)
	1/8	225	242	370	310	265	262
	1/16	262	265	400	332	282	330
15	1/1	140	190	212	260	235	230
	1/2	110	150	162	190	195	216
	1/4	132	136	156 (34)	290 (48)	242 (75)	205 (30)
	1/8	180	241	201	302	325	212
	1/16	222	305	292	309	365	228
16	1/1	83	265	270			
	1/2	58	155	225			
	1/4	96	88	230 (10)	—	—	—
	1/8	107	140	275			
	1/16	116	255	318			

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 6, (continuare)

Numărul animalului	Diluția plasmei	Probele de sînge					
		I	II	III	IV	V	VI
17	1/1	152	170	235	230	250	210
	1/2	125	110	95	107	123	142
	1/4	145	140	160 (12)	166 (27)	64 (50)	160 (120)
	1/8	195	154	239	194	117	199
	1/16	225	198	263	218	185	206

Din tabelul acesta se pot constata următoarele :

a) Înainte de intervenția chirurgicală (I), animalele au prezentat un timp de coagulare mediu de 113 secunde pentru plasma nediluată, de 77 secunde pentru plasma diluată 1/2, iar pentru diluțiile 1/4, 1,/8, 1/16 valorile respective de 96, 121 și 147 secunde. Scăderea timpului de coagulare a plasmei diluate 1/2 reprezintă procentual 31,9%, în timp ce timpul de coagulare al plasmei diluate 1/16 a crescut, în comparație cu acela al plasmei nediluate, cu 30%. Curba descrisă de aceste valori are un aspect normal.

b) Din sîngele stocat (II), după neutralizarea prealabilă a heparinei adăugate cu sulfat de protamină, s-au obținut următoarele cifre medii ale timpului de coagulare : plasmă nediluată — 208 secunde, plasmă diluată 1/2 — 1/16 — respectiv 100, 119, 146, 179 secunde. Scăderea medie a timpului de coagulare a plasmei diluate 1/2 a fost, deci, de 52%, iar a celei diluate 1/16 de 14%. Aceasta înseamnă că în sîngele stocat a apărut în exces un anticoagulant care este afectat în special de diluțiile mici ale plasmei.

c) În cursul circulației extracorporeale (III, IV, V) diferența dintre timpul de coagulare a plasmei nediluate și a plasmei diluate 1/2 s-a redus progresiv. Procentual, această reducere a prezentat următoarele valori :

52,2% după 5—10 minute
45,4% după 10—20 minute
34,5% după 20—40 minute
30,7% după 40—60 minute
27 % după 60—100 minute

Aceste date arată că pe durata perfuziei organismului se limitează treptat activitatea factorilor anticoagulanți sensibili la această diluție, ritmul de distrugere a acestora fiind mai rapid în primele 30—40 minute.

Timpul de coagulare a plasmei în diluții mari (1/16) a oscilat în jurul valorilor timpului de coagulare a plasmei nediluate. Oscilațiile procentuale medii au înregistrat următoarele cifre :

reducere cu 16,5% după 5—10 minute
reducere cu 5,2% după 10—20 minute
creștere cu 12,3% după 20—40 minute
reducere cu 0,5% după 40—60 minute
creștere cu 25,7% după 60—100 minute

Scanned with OKEN Scanner

Din aceste date reiese că perfuzia organismului a limitat şi activitatea factorilor anticoagulanţi sensibili la diluţii mari. După aproximativ 20 minute de by-pass cardio-pulmonar total testul Chevallier a revenit la o curbă asemănătoare aceleia obţinută din probe de sînge cu coagulabilitate normală, însă stabilirea echilibrului dintre factorii coagulanţi şi factorii anticoagulanţi s-a realizat la un nivel mai înalt (fig. 7).

d) Postoperator (VI) s-a produs o nouă modificare a acestui echilibru. Coagulabilitatea globală a scăzut după protaminare (mg/mg) chiar în primele 60 de minute. Acestui fapt i-a corespuns o uşoară creştere a diferenţei dintre timpul de coagulare a plasmei nediluate şi timpul de coagulare a probelor de plasmă diluate. După 60 de minute de la protaminare paralel cu accentuarea incoagulabilităţii globale a sîngelui s-a produs o reducere considerabilă a timpului de coagulare a plasmei diluate 1/8 şi 1/16 (fig. 7).

Astfel la 60 minute după protaminare timpul de coagulare a plasmei diluate 1/2 a scăzut cu 29,9%, iar timpul de coagulare a plasmei diluate 1/16 a crescut cu 1,1%, pentru ca, ulterior, după 120 minute, să se producă o scădere a ambilor indicatori, cu 26,4% la diluţia 1/2 şi cu 32,6% la diluţia 1/16.

Datele obţinute prin utilizarea sîngelui integral (testul Fiehrer) au fost puţin diferite de acestea, însă au urmat aceleaşi curbe evolutive pe durata perfuziei totale a organismului.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Reţinînd datele esenţiale prezentate mai sus, vom încerca să deducem cota de participaţie a factorilor anticoagulanţi exo- şi endogeni în producerea diatezei hemoragice postperfuzionale şi să stabilim posibilităţile practice de explorare şi combatere a acesteia.

Problema evoluţiei activităţii heparinice a sîngelui în cursul circulaţiei extracorporeale este condiţionată într-o importantă măsură de recoltarea şi stocajul acestuia. Doza de heparină utilizată de noi pentru recoltare (2 500 u/500 ml) a realizat iniţial o creştere a concentraţiei plasmatice a acestei substanţe în medie cu 5 u/ml sînge peste limita superioară a heparinemiei normale. Aceasta reprezintă o concentraţie suficientă pentru a asigura incoagulabilizarea sîngelui timp de 5—6 ore chiar în condiţii de stocaj la temperatura camerei (27°C).

La + 4°C, durata incoagulabilizării sîngelui creşte mult peste această limită, dat fiind că temperatura scăzută are efecte de protecţie asupra trombocitelor şi deprimă activitatea heparinazei. Această constatare sugerează posibilitatea reducerii dozelor de heparină şi implicit a limitelor zonei de risc, atunci cînd se asociază circulaţia extracorporeală cu hipotermia profundă. Cercetarea acestei probleme constituie o preocupare actuală pentru noi.

Dacă se ţine seamă de faptul că recoltarea şi păstrarea în condiţii necorespunzătoare a sîngelui poate produce o distrugere a trombocitelor pînă la aproape de înjumătăţirea numărului normal, înseamnă că acti-

Scanned with OKEN Scanner

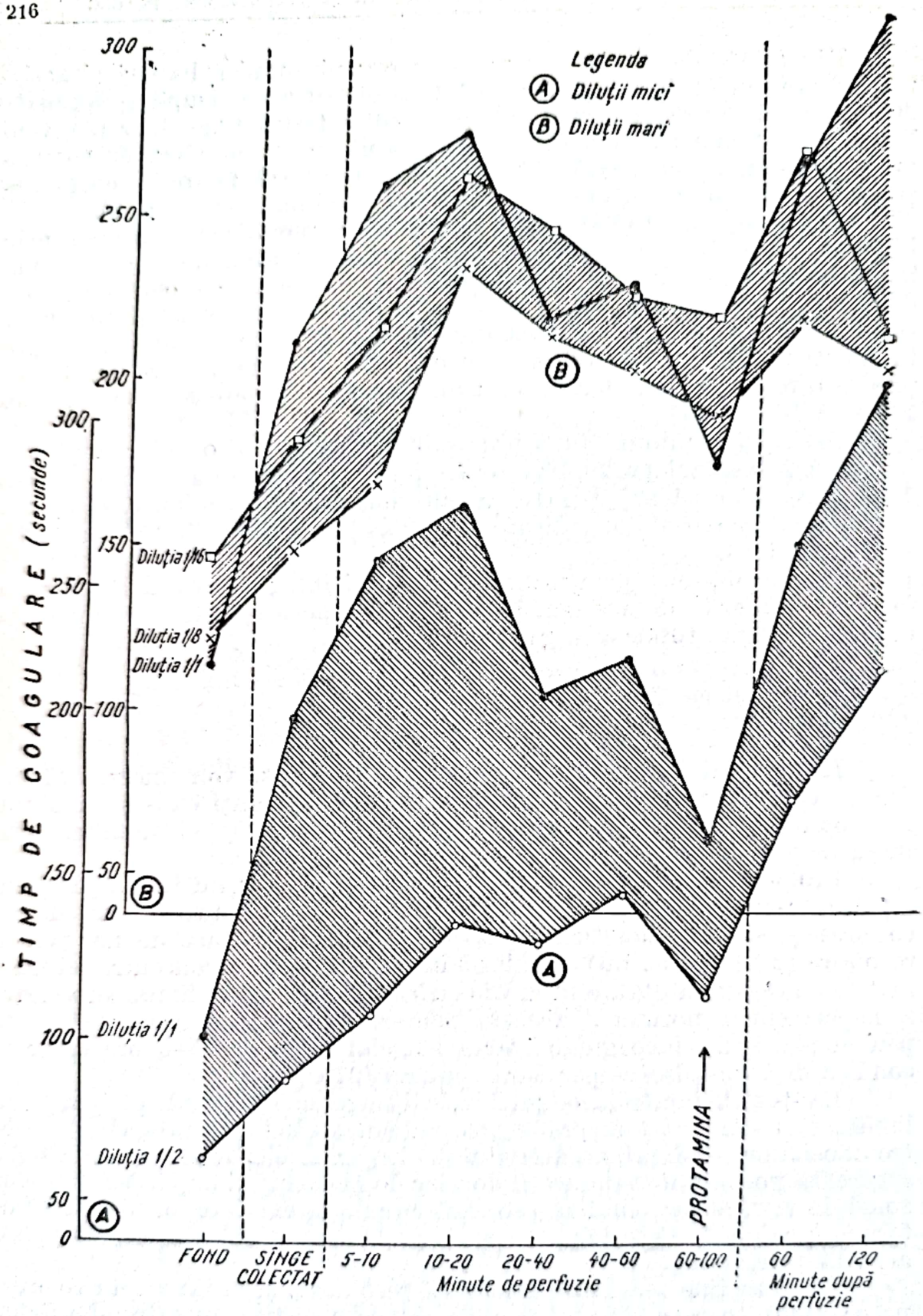


Fig. 7. — Valorile testului Chevallier în cursul perfuziei totale a organismului în normotermie (grafic integrativ).

vitatea heparinică potenţială poate deveni în aceste cazuri mai mare decît concentraţia pusă în evidenţă imediat după recoltare. În felul acesta se va lucra pe un fond de dezechilibru al coagulabilităţii sanguine practic necunoscut şi calculul neutralizării postoperatorii a heparinei se va efectua pe baza unor parametri eronaţi.

Problema capătă o importanţă cu atît mai mare cu cît în timpul perfuziei totale a organismului se accentuează reducerea numărului de trombocite (4), (5) (8), (9), (24), (27), (33), (34), (35), (44), (45) şi — aşa cum arată datele noastre — se măreşte de 4 ori ritmul de distrugere a heparinei în comparaţie cu neutralizarea ei *in vitro*, probabil ca urmare a activităţii heparinazei.

De aceea considerăm că explorarea concentraţiei plasmatice a heparinei pe parcursul intervenţiei şi postoperator este o condiţie obligatorie pentru instituirea unui tratament corect.

Metodele de stabilire a indicelui de heparină sînt însă laborioase, iar necesitatea incubării diluţiilor timp de o oră la 36°C le reduce mult din operativitate. Acest fapt ridică problema posibilităţilor de suplinire a testului de determinare a activităţii heparinice sanguine cu alte teste, dacă nu în totalitate, cel puţin parţial.

Din datele noastre a reieşit că între nivelul heparinei şi numărul de trombocite există o corelaţie evidentă :

a) Se ştie că heparinemia creşte considerabil după iradierea întregului organism cu raze X atît la om, cît şi la animale şi că se produce concomitent o puternică trombocitopenie. Cînd sînt transfuzate concentrate omologe de trombocite în cantităţi suficiente pentru a readuce numărul acestora la cifre normale la cîinele devenit trombocitopenic în asemenea condiţii, sîngerarea încetează brusc şi reapare numai după 36 ore, cînd trombocitele transfuzate au dispărut din circulaţie (8).

b) Dacă trombocitele nu joacă în procesul coagulării decît rolul de furnizor de factor tromboplastinic (Deutsch) sau de factori acceleratori şi de conversiune cu acţiune asupra protrombinei sau fibrinogenului (Ware şi Seegers), cum se explică observaţiile lui van Creveld care a arătat că dacă se adaugă *in vitro* heparină la sîngele provenit de la bolnavi trombocitopenici, este nevoie, pentru a aduce timpul de coagulare la normal, de o cantitate de protamină mai mare decît în cazul unui sînge provenit de la un om sănătos?

c) De asemenea s-a dovedit a fi necesară o cantitate mai mare de protamină pentru corectarea timpului de coagulare într-o probă de sînge uman conţinînd 15 mg heparină/litru, introdusă în circuitul biologic al aparatului inimă-plămîn artificial, dacă montarea acestui circuit a fost făcută în mod intenţionat defectuos în scopul de a se produce scăderea numărului de trombocite (8).

d) Trecerea sîngelui prin circuitul biologic al aparatului inimă-plămîn artificial timp de o oră a descris o curbă diferită de aceea a neutralizării spontane a heparinei *in vitro*. S-a produs în acest caz, după 15 minute, o creştere a activităţii heparinice a sîngelui care a urmat scăderii numărului de trombocite cu aproximativ 100 000/mm^3 (fig. 5 în comparaţie cu fig. 4).

Scanned with OKEN Scanner

e) În general, durata by-pass-ului cardio-pulmonar total nu influențează în mod semnificativ nivelul heparinic sanguin, dacă nu se produce o scădere apreciabilă a numărului de trombocite (fig. 1).

În consecință, numărătoarea de trombocite poate fi utilă ca mijloc rapid de orientare asupra unei eventuale creșteri a activității heparinice a plasmei. Ea nu se poate însă substitui în întregime determinării indicelui de heparină, dat fiind că neutralizarea acestui anticoagulant în cursul perfuziei totale a organismului urmează o curbă exponențială (40), care nu se suprapune exact peste curba reducerii numărului de trombocite. Alături de factorul antiheparinic trombocitar intervin și alți factori în determinarea acestei curbe : heparinaza, eliminarea renală, stocajul în splină, plămîn, ficat.

Noi am semnalat de asemenea în această lucrare apariția unui „rebound" heparinic postoperator, independent de scăderea numărului de trombocite la 3 din animalele perfuzate.

Un alt factor care condiționează evoluția concentrației plasmatice a heparinei în cursul circulației extracorporeale este doza administrată animalului sau bolnavului ce urmează a fi perfuzat (în cazul nostru 3 mg heparină/kg corp).

Datele prezentate arată că în cursul perfuziei concentrația plasmatică a heparinei a scăzut în medie cu 3,4 u/ml sînge/oră. Această cifră este sensibil apropiată de rezultatele lui Senning (40), care semnalează pentru o doză de heparină de 4 mg/kg corp o scădere medie de 3,6 u/ml sînge/oră înainte de perfuzie și puțin mai mică în timpul perfuziei.

În condițiile noastre experimentale numai 3 din 17 animale s-au aflat la sfîrșitul perfuziei în zona de risc (în cazul unuia dintre ele concentrația heparinei în sîngele colectat a fost de la început joasă). Această proporție se păstrează chiar atunci cînd se utilizează doza de 4 mg heparină/kg corp : într-una din lucrările sale, Senning arată că 2 bolnavi din 13 au prezentat la sfîrșitul perfuziei o heparinemie cuprinsă în zona de risc (40).

Se pare, deci, că un procent mic de incoagulabilizare defectuoasă în cursul circulației extracorporeale se menține chiar și după administrarea unor doze mari de heparină.

Metabolismul acestei substanțe nu este cunoscut, dar se știe că după injectarea intravenoasă la omul normal a unor doze mari (5—8 mg/kg corp) aproximativ 40% din medicament este curînd decelat în urină ca uroheparină inactivă și numai 15% își păstrează proprietățile anticoagulante (Marbet și Winterstein).

Conform acestor date, administrarea unor doze mari de heparină pare a deveni inutilă. Se pune însă întrebarea dacă în situația patogenică specială pe care o implică perfuzia totală a organismului, această procedură este lipsită și de nocivitate?

Rezultatele obținute de noi, pe lotul experimental suplimentar, au arătat că neutralizarea heparinei cu sulfat de protamină mg/mg, după 30 minute de la injectarea celei dintîi, nu mai este eficientă, dacă doza de anticoagulant depășește 3 mg/kg corp. Dozele de heparină cuprinse

între 1 şi 2 mg/kg corp nu realizează condiţii de securitate intraoperatorie, iar dozele de 4 mg/kg corp nu permit controlul refacerii echilibrului normal fluido-coagulant. După 2 ore de la încercarea de neutralizare a heparinei administrată în doza de 4 mg/kg corp s-a produs un „rebound" heparinic, care a depăşit concentraţia plasmatică iniţială cu 2—4 u/ml sînge.

Aşadar, dozele mari de heparină impun o urmărire foarte riguroasă a concentraţiei sale plasmatice şi o neutralizare cu sulfat de protamină după o formulă stabilită de la caz la caz prin investigaţii repetate de laborator. Altfel, se pot produce sîngerări postoperatorii, fie printr-o insuficientă neutralizare a heparinei, fie printr-o supradozare a protaminei, care în acest caz are efect anticoagulant.

Noi recomandăm folosirea unei doze de heparină de 3 mg/kg corp şi, ţinînd seamă de faptul că ritmul de distrugere a protaminei *in vivo* este mai rapid decît acela al heparinei sau al albastrului de toluidină, considerăm că pentru neutralizarea postoperatorie a acesteia este mai potrivit raportul heparină/sulfat de protamină egal cu 1/1,5—1/2. Administrarea protaminei în perfuzie este procedeul optim atît pentru eficacitatea reacţiei de neutralizare, cît şi pentru posibilitatea de explorare de laborator a acestei reacţii.

În cadrul relaţiei de cauzalitate dintre sîngerarea postoperatorie şi prezenţa anticoagulanţilor sanguini trebuie subliniat faptul că în cursul circulaţiei extracorporeale apar în sînge şi anticoaguline de altă proveniență şi altă natură decît heparina exogenă. Determinarea indicelui de heparină nu permite detectarea lor precisă. Cu ajutorul testului de coagulare-diluţie (Chevallier-Fiehrer), am arătat în această lucrare că în timpul perfuziei totale a organismului apar în circulaţie anticoagulanţi de tip predominant antitromboplastinic, care se distrug în timp de 30—40 minute de by-pass cardio-pulmonar total şi că ulterior, la sfîrşitul acestuia şi postoperator, scăderea coagulabilităţii globale a sîngelui ţine mai curînd de apariţia în exces a unor anticoagulanţi de tip antitrombinic. Dacă asupra celor dintîi se poate face presupunerea că sînt consecinţa activării reacţionale a antitromboplastinei ca urmare a eliberării de tromboplastine, prin traumatizarea sîngelui (trombocite) sau altor ţesuturi, asupra naturii celorlalţi este mai dificil a susţine un punct de vedere.

Din datele noastre se observă că modificarea testului Chevallier-Fiehrer în sensul apariţiei unor anticoagulanţi de tip antitrombinic se realizează începînd din momentul protaminării animalului. Acest fapt ne-a sugerat consideraţiile patogenice care urmează :

a) Administrarea de sulfat de protamină într-un interval de timp mai mult sau mai puţin scurt, neutralizînd în mod brutal heparina, tinde a deplasa echilibrul fluido-coagulant sanguin de la o stare de hipocoagulabilitate la o stare de hipercoagulabilitate, ca urmare a eliberării trombinei pînă atunci blocată.

În condiţii fiziologice, fibrina adsoarbe o mare cantitate de trombină activă. Însă în timpul perfuziei totale a organismului, cantitatea de fibrinogen scade considerabil, aşa încît, după protaminarea animalului, devine necesară intervenţia celorlalţi inhibitori ai trombinei (antitrombina progresivă şi antitrombina a patra, descrisă de Seegers), ceilalţi factori anti-

trombinici — mai eficienți — fiind blocați (heparină) sau cantitativ insuficienți (fibrina).

În procesul normal al coagulării, antitrombina progresivă are mai curînd o acțiune de protecție împotriva extinderii prea mari a coagulării, decît un rol anticoagulant, iar antitrombina a patra este activatorul său.

De aceea, considerînd că după administrarea protaminei, prin blocarea heparinei și eliberarea consecutivă a unei cantități mari de trombină, se creează tocmai pericolul unei extinderi a coagulării intravasculare, este logic a presupune că intervine sistemul reacțional specific acestei stări (antitrombina progresivă și activatorul său).

b) Actualmente a devenit evident că preparatele de heparină sînt mai mult sau mai puțin heterogene, reprezentînd, de fapt, amestecuri de diferite heparine în care același polizaharid dextrogir (acidul d-glicuronic) este esterificat cu acid sulfuric în grade diferite și că proprietatea anticoagulantă a preparatului se datorește în cea mai mare măsură puternicei sale sarcini electro-negative, grupele aminice prezentîndu-se sub formă sulfamidică (Jorpes).

Sarcina electrică a heparinei afectează enzimele care intervin în mecanismul coagulării în funcție de gradul esterificării grupărilor aminice ale medicamentului și explică atît acțiunea sa antiprotrombinică și antitrombinică, cît și acțiunea antitromboplastinică.

Nu este exclus ca protamina, o proteină intens bazică, să neutralizeze numai funcțiunile chimice responsabile de acțiunea antitromboplastinică și să afecteze într-o măsură mai mică sau să nu influențeze funcțiunile antitrombinice și antiprotrombinice.

În acest caz „anticoagulantul nou" semnalat de Kaulla în cursul circulației extracorporeale n-ar fi de fapt decît o heparină „amputată", lipsită de o parte din funcțiunile sale anticoagulante.

c) O a treia eventualitate este aceea a unei acțiuni antitrombinice a protaminei însăși, care se poate esterifica în cursul reacției de neutralizare heparină/protamină. În acest caz protamina s-ar transforma dintr-un compus bazic într-un compus acid cu greutate moleculară mare și, deci, cu proprietăți anticoagulante.

Considerăm că punctele de vedere expuse de noi în această problemă prezintă interes, atît teoretic, cît și practic. Verificarea lor experimentală biochimică, ar îmbunătăți mult conduita terapeutică — bineînțeles cu condiția să se fi exclus celelalte cauze de sîngerare (siderarea funcțională a factorilor coagulanți, activarea sistemului fibrinolitic, factorul vasogen) — dat fiind că reechilibrarea coagulabilității sanguine s-ar efectua pe baza unei evaluări mai precise a raportului heparină/protamină. În același timp ea ar fundamenta mai puternic obligativitatea explorării continue a celor două grupe de factori ai coagulării (coagulinele și anticoagulinele) în cursul perfuziei totale a organismului.

Oricît de bun ar părea raționamentul pus la baza unui tratament postoperator „orb", el nu poate realiza în această circumstanță specială eficacitatea unui calcul corect, efectuat pe baza datelor de laborator.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. ANDERSEN M. N., MENDELOW M., ALFANO G. A. a. BUFFALLO N. Y., J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1960, t. 39, nr. 5, p. 613.
2. ANDERSEN M. N., MENDELOW M. a. ALFANO G. A., Surgery, 1959, t. 46, p. 1060.
3. ASTRUP T. a. MUELLERTZ S., Arch. Biochem., 1959, t. 40, p. 346.
4. BAKULEV A. N. i MEŞALKIN E. N., Vestn. Akad. Med. Nauk, 1956, nr. 6, p. 3.
5. BIGELOW V. G., Vestn. hirurghia, 1958, nr. 11, p. 3.
6. BLOMBÄCK M., BLOMBÄCK B. et WALLEN P., Rev. Hematol., 1955, nr. 10, p. 45.
7. DE GEETER R. et DUMONT A., Acta chir. belg., 1955, t. 54, p. 324.
8. GARROTT J. ALLEN, *Extracorporeal Circulation*, Springfield-Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1958, p. 231.
9. HOEKSENA T. D., MUSTARD J. F. a. MUSTARD W. T., Transact. Amer. Soc. Artif. Intern. Org., 1959, t. V, p. 225.
10. HERMANSKY F., Casopis lékaru ceskych, 1960, nr. 5, p. 140.
11. JACOBSSON K., Scand. Clin. Lab. Invest., 1955, suppl. 14.
12. JORPES E., EDMAN P. a. THANING T., Lancet, 1937, t. 237, p. 975.
13. KASCEVSKAIA L. A., Eksper. hirurghia, 1958, nr. 4, p. 27.
14. KAULLA K. N. (v.), Schweiz. Med. Wschr., 1947, t. 77, p. 313.
15. KAULLA K. N. (v.), Circulation, 1958, t. 17, p. 187.
16. KAULLA K. N. (v.) a. SWAN H., J. Thorac. Surg., 1958, t. 36, nr. 4, p. 519.
17. KAULLA K. N. (v.) a. SCHULTZ R. L., Amer. J. Clin. Pathol., 1958, t. 29, p. 104.
18. LASH H. G., SESSNER N. H., SPOHN K., KOLB E., HEINZEL J. u. KRATZERT P., Klin. Wschr., 1959, t. 37, nr. 4, p. 182.
19. LESSEN M., Acta physiol. scand., 1952, t. 27, p. 371.
20. LEVITSKAIA L. A., Eksper. hirurghia (trad. C.D.M.), 1960, nr. 6, p. 71.
21. LINCOLN A. F., MOORMAN J. A. a. SCHULTZ R. L., Surg. Gynec. Obstet., 1958, t. 105, p. 541.
22. MC FARLANE R. G. a. BIGGS R., Lancet, 1946, t. 2, p. 862.
23. MARINESCU V. şi IONESCU M., *Probleme de actualitate în medicină*, Bucureşti, Ed. medicală, 1960, p. 243.
24. MARINESCU V., PĂUSESCU E., IONESCU M., IONESCU L. şi RĂDULESCU ALICE, *Dinamica factorilor coagulanţi şi fibrinolitici sanguini în cursul perfuziei totale a organismului cu un aparat inimă-plămîn artificial în condiţiuni de normotermie*, acest *volum, p.* 175.
25. MONKHOUSE F. C., MC MILLAN R. L. a. BROWN K. W. C., J. Lab. Clin. Med., 1953, t. 42, p. 92.
26. NILLSON I. M. a. WENCKERT A., Acta med. scand., 1954, suppl. 297.
27. NILLSON I. M. a. SWEDBERG J., Acta chir. scand., 1959, t. 117, nr. 1—2, p. 47.
28. PARKIN T. W. a. KWALE W. F., Amer. Heart J., 1949, t. 37, p. 333.
29. PELT D. G. i TUMARKIN R. I., J. mikrobiol. epidemiol. i immunol., 1958, nr. 7, p. 72.
30. PERKINS H. A., OSBORN J. J. a. GERBODE F., *Extracorporeal Circulation*, Springfield-Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1958, p. 253.
31. PERLICK EBERHARD, *Antikoagulantien*, Leipzig, Ed. G. Thieme, 1957.
32. PETRINA N. a SPECIALE L., Chir. Torac., 1957, nr. 1, p. 10.
33. PETROV I. R., Anal. rom.-sov., Chirurgie, 1956, nr. 1, p. 12.
34. PETROVSKI B. V., BABICERT S. S. i KOLITKAIA A. I., Chirurgia, 1956, nr. 9, p. 13.
35. PETROVSKI B. V., Hirurghia, 1958, nr. 3, p. 3.

Scanned with OKEN Scanner

XII ACTIVITATEA ELECTRICĂ A MIOCARDULUI ŞI A CORTEXULUI CEREBRAL ÎN CURSUL CIRCULAŢIEI EXTRACORPOREALE ÎN NORMOTERMIE

Bradu Fotiade

În vederea aplicării pe om a operaţiilor sub circulaţie extracorporeală s-a experimentat, pe o serie de cîini, tehnica perfuziei artificiale.

Articolul de faţă rezumă modificările cele mai pregnante ale ECG şi EEG ce au apărut în cursul acestor experienţe.

În general electrocardiograma în timpul unei operaţii obişnuite poate să prezinte alterări în formarea şi transmiterea undei de excitaţie sau tulburări ale fazei de repolarizare. Aceste modificări pot fi determinate de cauze foarte diverse : excitaţii mecanice, reflexe vegetative, anoxie, modificări de echilibru ionic sau de temperatură. De subliniat că nu întotdeauna există o specificitate a aspectului ECG în raport cu noxa intraoperatorie. De asemenea nu este o corelaţie directă între modificările electrice şi cele hemodinamice, ECG neputînd înlocui controlul debitului pompei şi al presiunilor arteriale şi venoase. Autorii care au studiat evoluţia ECG în circulaţia extracorporeală (1), (4), (12) au arătat că această tehnică nu modifică undele electrice ale cordului. Eventualele tulburări ce apar sînt legate numai de canularea venoasă şi ventriculotomie. A fost subliniat polimorfismul ECG după injectarea potasiului (4), (8).

Aspectul electroencefalogramei este spre diferenţă de electrocardiogramă mai puţin polimorf, dar şi mai puţin specific. Modificări pot fi date atît de gradul anesteziei, cît şi de hipoxie, hipotermie, hipocapnee. În circulaţia extracorporeală anestezia se face cît mai superficial (12), (14); la acest grad de anestezie undele electrice ale creierului sînt de amplitudine mică şi frecvente (20—50 μV şi 15—20 c/s) (6—12) de tip alfa. La o anestezie mai profundă apar undele delta, lente şi ample (100—300 μV şi cu 1—2 c/s). Anoxia cerebrală sau hipotermia determină de asemenea schimbarea undelor alfa în delta, urmate de aplatizarea pînă la dispariţie a undelor creierului.

Deci traseul EEG intraoperator are un aspect zis „de fond" cu eventuale trasee „accidentale". Anestezistul controlează adîncimea anes-

teziei după traseul de fond şi corectează alterările hemodinamice cînd apar traseele accidentale.

În timpul circulaţiei extracorporeale s-au descris alterări EEG în momentul canulării (10), (12), (13), în primele secunde după pornirea circulaţiei extracorporeale (13) şi întotdeauna cînd debitul pompei a fost insuficient (13). Persistenţa depresiunii EEG-ului la un grad superficial de anestezie, în timpul sau după circulaţia extracorporeală este un semn de prognostic defavorabil (6).

MATERIAL ŞI METODĂ

La 26 cîini sub anestezie generală cu barbiturice s-a efectuat canularea arterei femurale şi apoi a venelor cave prin toracotomie dreaptă şi s-a instalat circulaţia extracorporeală cu ajutorul aparatului inimă-plămîn artificial, format dintr-un oxigenator cu discuri rotative şi două pompe rotative semiocluzive.

Sîngele, înainte de cuplare, a fost bine oxigenat şi de cele mai multe ori încălzit aproape de 35°C. Debitul pompei a fost între 60 şi 100 ml/kg/min, reglat automat în funcţie de întoarcerea venoasă. Oxigenarea s-a făcut cu un amestec de oxigen, aer comprimat şi bioxid de carbon, controlul presiunii parţiale de O_2 din sînge fiind făcut cu o celulă Clark. Dacă presiunea atrială dreaptă creşte mult (cord ineficace sau cord oprit), se efectuează o ventriculotomie dreaptă pentru aspirarea sîngelui venos coronarian.

La 15 cîini s-a făcut oprirea cordului cu citrat de K, soluţie 25%, solvat în sînge heparinat şi oxigenat, din care s-a injectat 15—25 ml în aorta clampată (8). Pentru repornirea cordului s-au spălat coronarele prin declamparea aortei, sîngele venos coronarian fiind în acest moment recoltat separat de sîngele circulant din pompă.

Elementele de control intraoperator au fost: debitul pompei, presiunea arterială, presiunea venoasă, presiunea atrială stîngă, oximetria continuă indirectă la limbă, oximetria directă arterială şi venoasă, volumele de CO_2 sanguin, pH-ul, hemoglobina plasmatică şi totală, EEG, ECG şi testele de coagulare.

S-au înregistrat de obicei derivaţia II-a ECG standard şi o derivaţie occipito-frontală EEG cu un aparat cu înscriere directă Schwartzer ST4, sub controlul osciloscopului catodic Amplificarea ECG a fost 1mV/cm şi EEG 0,14 mV/cm.

Circulaţia extracorporeală a durat în medie o oră. Sîngele necesar umplerii maşinii a fost recoltat de la o serie de cîini, indiferent de gradul de compatibilitate sanguină.

REZULTATE

Expunem rezultatele grupate pe momentele şi tulburările cele mai importante.

I. Înainte de circulaţia extracorporeală.
II. În timpul circulaţiei extracorporeale.
III. După oprirea aparatului inimă-plămîn artificial.
IV. Fibrilaţia ventriculară.
V. Ritm lent persistent.
VI. Corelaţia cu echilibrul ionic sanguin.

Scanned with OKEN Scanner

I. *Înainte de circulaţia extracorporeală.* Perioada de la intubaţie pînă la canularea venoasă nu este legată de tehnica inimă-plămîn artificial. Eventualele modificări sînt datorite alterărilor regimului respirator, acţiunii farmacodinamice a anesteziculuí, excitaţiilor directe şi reflexe, hemoragiilor etc. Am înregistrat în cîteva cazuri : hipotensiune, cianoză, presiune venoasă crescută, bradicardie, fibrilaţie atrială pasageră, tulburări ale undelor de repolarizare, traseul electroencefalografic de fond fiind modificat în funcţie de adîncimea anesteziei şi echilibrul ionic. Aproximativ jumătate din cazuri au prezentat unde alfa, restul unde alfa combinate cu delta. Acest aspect de fond a rămas constant în afară de un caz la care hipotensiunea marcată s-a asociat cu perioade de depresiune a traseului.

Nu insistăm asupra acestor modificări, ele fiind cunoscute în chirurgia generală şi toracică (5).

Sînt însă două momente operatorii în care pot apărea importante tulburări circulatorii.

a) Manevrele chirurgicale de disecţie şi eliberare a venelor cave şi a marilor vase produc tulburări de ritm mai mult sau mai puţin grave. Pe lotul nostru experimental s-au observat : extrasistole atriale, tahicardii sinusale, tahicardii paroxistice atriale, fibrilaţie atrială, ritm nodal, oprire cardiacă de scurtă durată, tulburări ce se remit spontan la terminarea excitaţiei mecanice. Aceste aritmii reflexe au fost descrise şi la om în operaţiile toracice (5). În plus, la iritaţia mecanică a hilului pulmonar pot apare uneori scăderi bruşte şi durabile ale oximetriei, probabil prin deschiderea reflexă a şunturilor pulmonare ; acest fenomen a fost uneori jugulat prin infiltrarea cu novocaină a hilului pulmonar (9).

b) Tahiaritmiile reflexe ce apar la clamparea urechiuşei şi scăderea întoarcerii venoase prin obstruarea cavelor de către cele două canule determină o prăbuşire a debitului cardiac, a tensiunii arteriale şi a oximetriei (indirecte), cu o creştere a presiunii venoase. Această perioadă critică se prelungeşte pînă ce începe circulaţia extracorporeală. Timpul scurs cel mai lung a fost de două minute. S-au înregistrat următoarele tulburări de ritm : extrasistole atriale şi ventriculare, fibrilaţie atrială, ritm nodal tahicardic (fig. 1 b). Menţinerea mai îndelungată a acestei hipotensiuni, în cazul unei canulări defectuoase, a dus la anoxie cerebrală caracterizată prin aplatizarea undelor electroencefalografice (fig. 1 c—e). Revenirea traseului la normal s-a observat la cîteva secunde după începerea circulaţiei artificiale.

II. *În timpul circulaţiei extracorporeale.* Electroencefalograma în general nu a arătat modificări importante faţă de traseul de fond dinaintea canulării. Într-un caz înainte de canulare, traseul a fost de tip alfa, iar după instalarea circulaţiei extracorporeale a apărut un ritm combinat alfa-delta şi tulburări electrocardiografice. Tensiunea arterială şi venoasă, debitul pompei şi oxigenarea au fost excelente. Înainte de cuplare însă a avut o lungă perioadă de hipotensiune. Este posibil ca aceste tulburări electrice să se datoreze dezechilibrului de fond anterior canulării la care s-a adăugat o reacţie de incompatibilitate sanguină.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 1. — Cîinele nr. 7, de 22 kg.

a) 16,53 — înainte decanulare, *b*) 16,58 — efectuarea bursei pe urechiuşa dreaptă, *c*) 17,03 — canularea venelor cave, *d*) 17,05 — circulaţie extracorporeală parţială, *e*) 17,09 — circulaţie extracorporeală totală cu un debit de 85 ml/min/kg, oxigenare 97%, presiunea arterială 130 mm Hg. EEG — 0,10 mV/cm, 10mm/s. În timpul canulării apare o aplatizare a undelor electrice ale creierului, cu scăderea presiunii arteriale la 60 mm Hg şi creşterea celei venoase la 6 cm H_2O. După cîteva secunde de la pornirea circulaţiei extracorporeale reapare traseul electric normal. ECG — 1 mV/cm. Tahicardie nodală superioară la punerea bursei pe urechiuşa dreaptă. În perioada canulării şi a circulaţiei extracorporeale, aspectul ECG este modificat prin rotirea axului anatomic şi electric al cordului.

Electrocardiograma a prezentat diverse modificări pe care le grupăm pe momente :

1. În momentul pornirii circulaţiei extracorporeale s-au putut observa trei tipuri de aspecte electrice :

— Acelaşi traseu ca şi înainte de circulaţia extracorporeală, în marea majoritate a cazurilor ;

— În două cazuri modificări bruşte şi concordante ale undelor *QRS* şi *T*, date de schimbarea poziţiei anatomice şi electrice a cordului în torace,

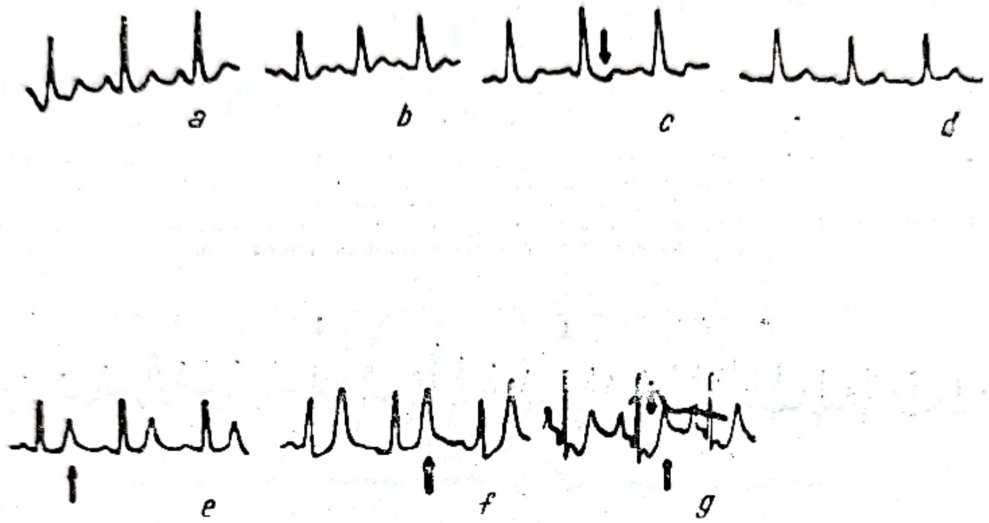


Fig. 2. — Cîinele nr. 13, de 24 kg. În cursul toracotomiei prezintă o perioadă îndelungată de hipotensiune şi cianoză.

a) 17, 00 — înainte de canulare, *b*) — 17,10 circulaţie extracorporeală parţială, *c*) 17,17 — la două minute de circulaţie extracorporeală totală cu un debit de 80 ml /min/kg cu o oxigenare de 98%, presiunea arterială 110 mm Hg, temperatura rectală 36°, *d*) la 8 minute, *e*) la 10 minute, *f*) la 12 minute, *g*) după întreruperea circulaţiei extracorporeale.
ECG D_2, 1 mV/cm, 25 mm/s. Tulburări de repolarizare manifestate prin mărirea progresivă a undei *T* ce persistă şi după canulare (reacţie de incompatibilitate sanguină). Nu s-a injectat citrat de potasiu.

probabil prin golirea cavităţilor cardiace şi tracţiunea canulelor venoase (fig. 1, a—c şi fig. 5, a, b, k) ;

— În alte cazuri au apărut semne nete de suferinţă miocardică. Astfel într-un caz, imediat după intrarea sîngelui din pompă în animal, apar modificări ale undei *T* de repolarizare, aspect ce se păstrează şi după terminarea intervenţiei (fig. 2). Cazul este cel amintit mai sus, la care s-au produs şi modificări electroencefalografice în momentul cuplării pompei. La alte trei animale, imediat sau la cîteva minute, apare o fibrilaţie ventriculară. La unul din ele (fig. 3) se incriminează temperatura prea joasă a sîngelui ce a venit din pompă (+19°C), asociată cu hipotensiunea mare înainte de canulare ; la altul cianoza cu hipotensiune şi pH scăzut înainte de canulare ; la al treilea debitul pompei insuficient în primele minute de cuplare, fibrilaţia fiind precipitată de excitaţia dată de ventriculotomie.

2. Ventriculotomia dreaptă necesară evacuării sîngelui venos coronarian este însoţită de extrasistole ventriculare ce dispar o dată cu terminarea secţiunii (fig. 4, b). Aritmia revine uneori la tracţiunea pe firele puse

pe buzele plăgii ventriculare. În două cazuri apare însă un bloc de ramură dreaptă tranzitoriu. La alt câine, sutura ventriculului la sfîrșitul operației a declanșat o fibrilație ventriculară, iar după defibrilare apare un traseu de infarct miocardic, probabil prin lezarea unei artere coronare.

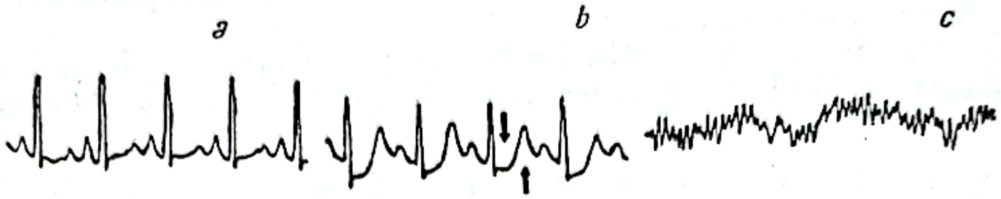


Fig. 3. — Câinele nr. 16, de 21 kg. Cianoză și hipotensiune marcată la toracotomie.

a) 17,00. — înainte de canulare, b) 17,09 — la două minute de circulație extracorporeală cu un debit de 70 ml/min/kg, cu o oxigenare de 98%, temperatura sîngelui în oxigenator 19°C, *c*) 17,11 — la 4 minute de circulație extracorporeală.
ECG D_2, 1 m V/cm, 25 mm/s. Intrarea în circulația animalului a unui sînge rece determină modificarea undelor de repolarizare și fibrilație ventriculară.

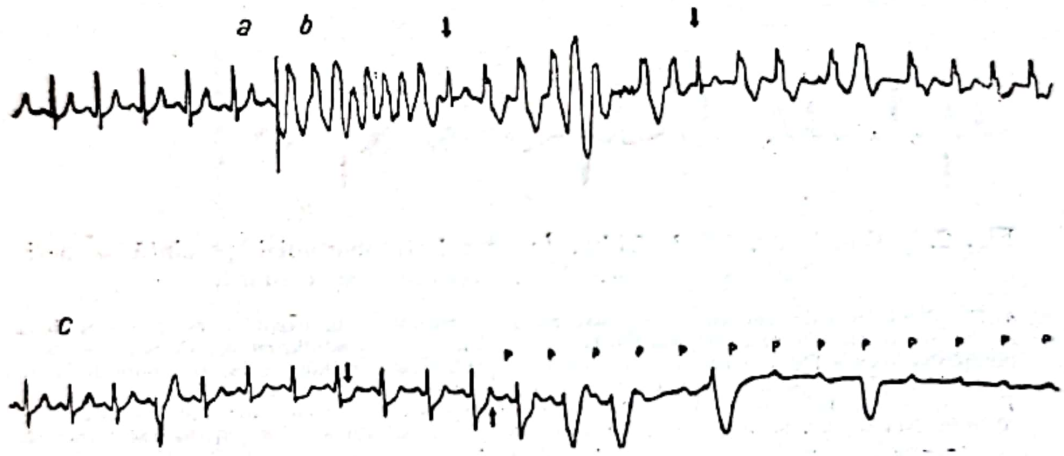


Fig. 4. — Câinele nr. 14, de 23 kg.

a) 17,09 — circulație extracorporeală cu un debit de 95 ml/min/kg, *b*) 17,10 — ventriculotomie dreaptă, *c*) 17,30 — injectarea a 25 ml de soluție de citrat de potasiu în aorta clampată.
ECG D_2 1/mV/cm, 25 mm/s. De remarcat: 1) ventriculotomia determină extrasistole polifocale, multiple; săgețile indică două complexe normale; 2) injectarea potasiului este urmată de subdenivelare progresivă a spațiului ST pînă la unirea sa cu unda *S*, ascuțirea undei *T*, diminuarea undei *R*, la ultimele două complexe spațiul *PQ* se alungește. Se remarcă persistența undelor *P* auriculare după oprirea ventriculelor.

3. Oprirea cordului cu citrat de potasiu necesară liniștei operatorii în intervențiile pe cord a fost efectuată la 15 câini. Modificările electrice și mecanice apar la 5—10 secunde de la injectarea citratului de potasiu în aortă. Se pot observa derulate în cîteva secunde toate modificările tipice (fig. 4, c și fig. 5, c) descrise în clinică ca fiind date de hiperpotasemia serică (2). Pe un ritm sinusal nemodificat apare o subdenivelare a spațiului $S—T$, ce se accentuează progresiv. Unda S se lărgește și se confundă cu $S—T$, în timp ce unda R diminuă, dînd aspectul unui bloc de ramură. Simultan unda T se amplifică, devenind simetrică și îngustă în forma „de cort" (2). Spre sfîrșit, apare și o discretă alungire a timpului de conducere atrio-ventricular (spațiul $P—Q$). Urmează apoi diminuarea pînă la

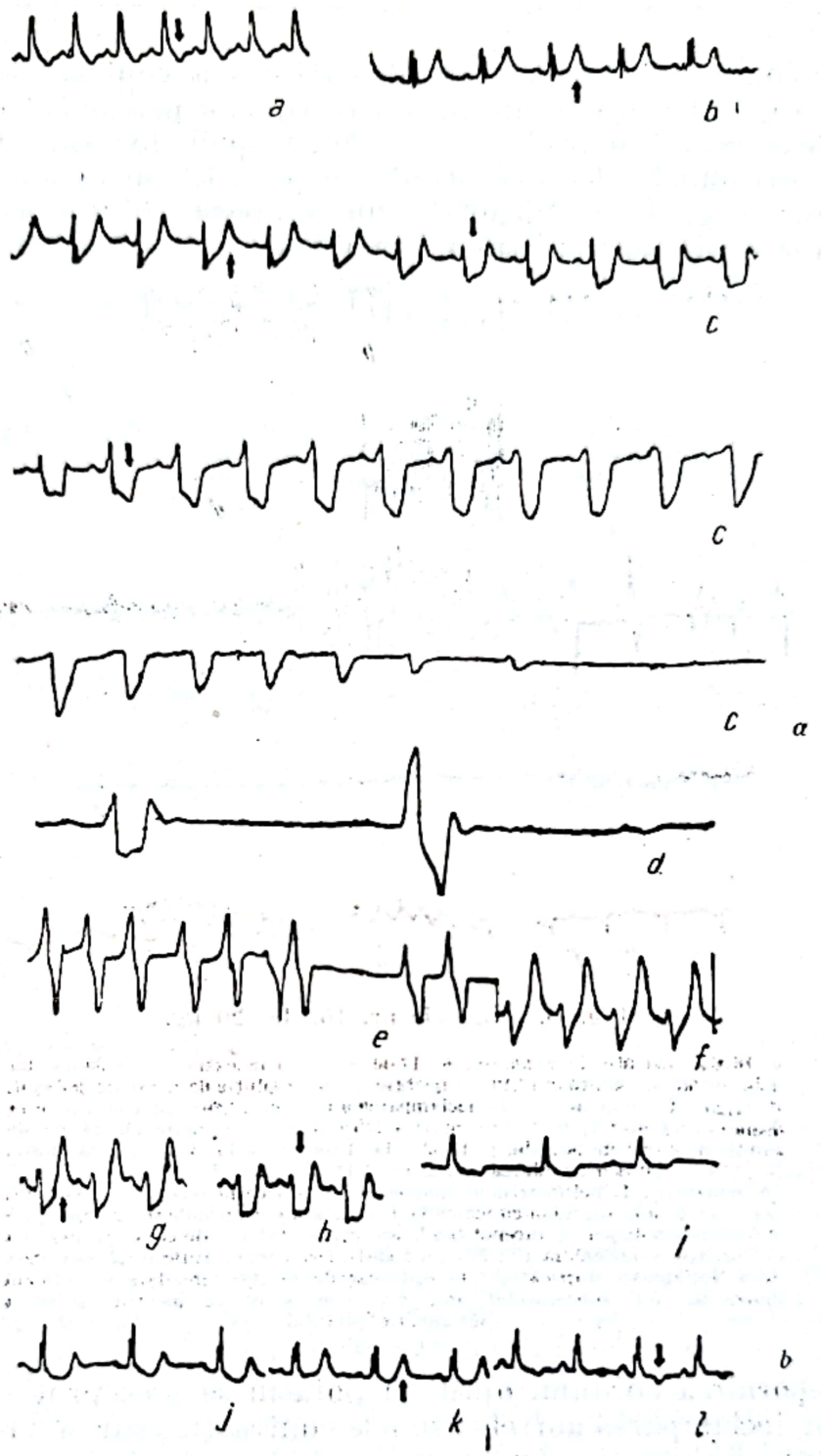


Fig. 5. — Cîinele nr. 15, de 20 kg

a) 16,55 — înainte de canulare, *b*) 17,00 — după cuplarea circulației extracorporeale, *c*) 17,25 — la cîteva secunde de la injectarea a 30 ml de soluție de citrat de potasiu, *d*) 17,40 — declamparea aortei, *e* — *j*) electrocardiograme succesive înregistrate la perioade de un minut diferență între ele. *k*) 18,00 — 18,04 — decanularea.

ECG D_2 1 mV/cm, 25 mm/s. De remarcat : 1) schimbarea axului anatomic și electric cu modificări concordante ale *QRS*-ului și *T*-ului în perioada circulației extracorporeale (*b*, *h*.) față de perioada de dinainte (*a*) și de după circuația externă (*i*) ; 2). injecția de citrat de potasiu determină modificarea undei *T* care ia aspectul zis de „cort", iar subdenivelarea de *ST* dă un aspect de bloc de ramură nedeterminat. La urmă aplatisarea undei *R* și diminuarea pînă la dispariție a complexelor (*c*) ; 3) modificarea centrului de comandă a ritmului de repornire a cordului. La început rare unde ventriculare „monstruoase" (*d*), ritm idioventricular (*i*), ritm supraventricular (*j*) și apoi sinusal (*g*) ; 4) modificările fazei de repolarizare după repornirea cordului. Unde *T* ample în formă de „cort" (*g*), *ST* subdenivelat unit cu unda *S* (*h*), undă *T* negativă (*i*), *ST* spre normalizare (*i*).

dispariție a complexelor electrice ventriculare și a contracțiilor mecanice. În timpul stopului mecanic, în unele cazuri, s-au mai putut decela foarte rare complexe ventriculare deformate fără răspuns mecanic. De asemenea în două cazuri undele electrice atriale au persistat în toată perioada stopului cardiac (fig. 4, c). Niciodată nu a apărut fibrilația ventriculară imediat după injectarea citratului de potasiu.

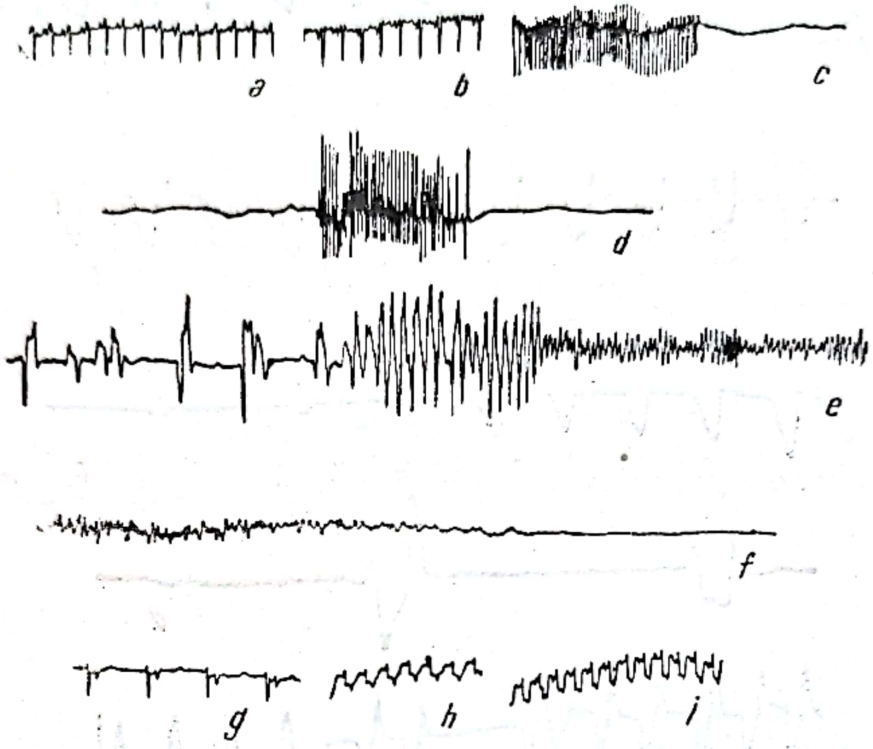


Fig. 6. — Clinele nr. 10, de 20 kg.

a) 16,45 — înainte de canulare, *b*) 17,00 — circulație extracorporeală cu un debit de 90 ml/kg/min *c*) 17,10 — injectare de 30 ml soluție de citrat de potasiu, *d*) 17,25 — la 30 secunde de la declamparea aortei, *e*) 17,26 — la 1 minut de la declamparea aortei, *f*) 17,29 — oprirea fibrilației ventriculare cu 48 ml de soluție de citrat de potasiu, *g*) 17,33 — la 1 minut de la declamparea aortei *h*) 17,45 — după decanularea venoasă, *i*) 17,50 — ECG D_2 1 mV/ cm.
De remarcat : 1) polimorfismul complexelor electrice la repornirea cordului, perioada de stop alternînd cu perioada de tahicardie ventriculară ; 2)ritm idioventricular polifocal în început bradicardic, apoi tahicardic ce se transformă în fibrilație ventriculară (*i*) ; 3) ritm nodal inferior bradicardic după cea de-a doua declampare aortică (*g*) ; 4) modificări de repolarizare date de potasiul remanent, *ST* subdenivelat unit cu unde *S* ce se mențin și după decanulare (*h*. *i*).

4. Repornirea cordului oprit cu potasiu se face prin spălarea coronarelor prin declamparea aortei. Primele contracții apar la 30—90 secunde, la început rare și slabe, comandate de un focar ectopic ventricular (fig. 5, d, e). Pot apare perioade de tahicardie alternînd cu stop cardiac, disociație atrio-ventriculară etc., care asociindu-se cu o variabilitate a focarului de excitație dă un aspect foarte polimorf ECG (fig. 5, d, e, f). Spre sfîrșit, după 5—10 minute, ritmul devine regulat, fiind comandat de centrii supraventriculari (fig. 5, g—i). Nu rareori însă după declamparea aortei, apare fibrilația ventriculară. Din cele 15 cazuri în care s-a injectat potasiu pentru stop cardiac, după declampare, la 7 animale apare această aritmie. Fibrilația ventriculară în unele cazuri a apărut după o serie de

Scanned with OKEN Scanner

contracții ventriculare ritmice (fig. 6, b), alteori a fost primul răspuns după declampare.

După stabilizarea ritmului sinusal, indiferent dacă anterior a fibrilat sau nu, se mai pot decela în 7 cazuri alterări electrice mai mult sau mai puțin persistente. De obicei sînt modificări ale undelor $S-T$ și T de tip hiperpotasemic (fig. 5 b, g, h, i și fig. 6, h, i) sau ritm nodal inferior (fig.6, g). La 5 cîini, manifestările au durat pînă la terminarea operației ; de subliniat

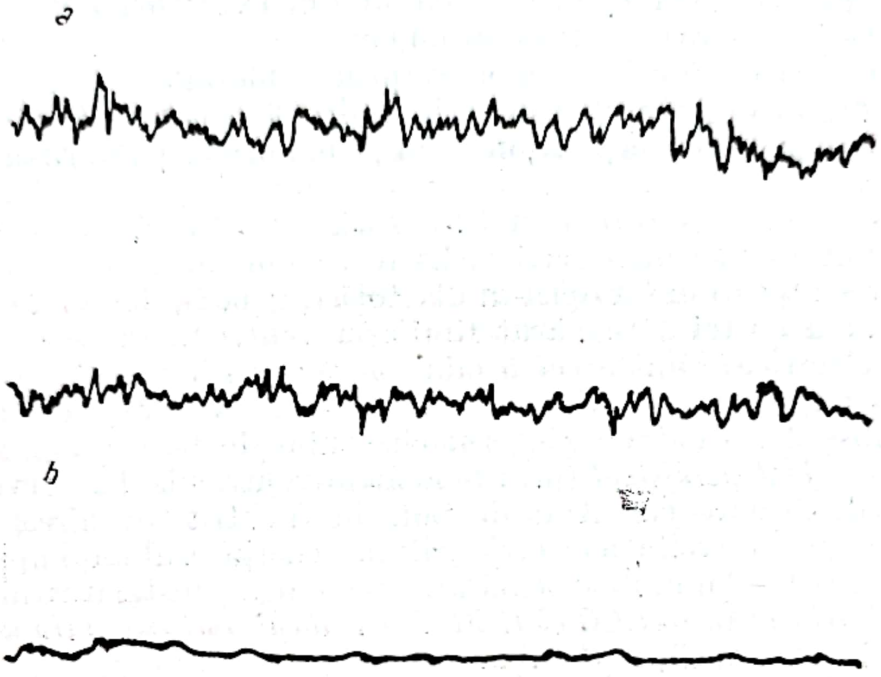


Fig. 7. — Cîinele nr. 12.

a) înainte de circulație extracorporeală presiunea arterială medie 120 mm Hg, *b*) în timpul circulației extracorporeale, presiunea arterială medie 110 mm Hg, *c*) după decanularea venoasă, presiunea 45 mm Hg. EEG — 0,10 mV/cm, 10 mm/s. La faza finală (*c*) de hipotensiune undele electrice cerebrale se aplatizează pînă la dispariție.

că 4 din ei fac parte din grupul celor care au fibrilat după declamparea aortei.

Comparînd grupul de animale la care s-a introdus citrat de potasiu, față de cele la care nu s-a făcut stop cardiac, se observă că, numai la un singur cîine din ultimul grup, au apărut modificări ECG la sfîrșitul circulației extracorporeale (cu semne de infarct miocardic).

III. *Perioada după oprirea circulației extracorporeale* a durat în medie o oră, după care nu s-a mai depus nici un efort pentru reanimarea cîinelui. Electroencefalograma, după decanulare, a fost normală în toate cazurile, aspectul electric rămînînd același ca în perioada circulației artificiale. Persistența acestui traseu a fost în funcție de posibilitățile aparatului cardio-vascular de a menține un debit sanguin suficient. O dată cu apariția hipotensiunii sub 50 mm Hg, undele electrice ale creierului se aplatizează pînă la dispariție (fig. 7).

Electrocardiograma în general are același aspect ca la sfîrșitul perioadei de circulație extracorporeală și se păstrează în limite normale, atît timp cît tensiunea arterială și debitul coronarian sînt suficiente. Cum

a fost şi de aşteptat tulburările finale afectează mai întîi electroencefalograma şi cu mult mai tîrziu electrocardiograma. De remarcat că imediat după decanulare, ECG revine la aspectul normal la cazurile ce au prezentat o modificare de ax electric în momentul instalării circulaţiei extracorporeale.

IV. *Fibrilaţia ventriculară* a apărut de 18 ori la 16 animale în următoarele condiţii :

— 7 după repornirea cordului oprit cu citrat de potasiu ;

— 3 imediat după instalarea circulaţiei extracorporeale ;

— 1 la închiderea ventriculotomiei ;

— 2 cazuri de fibrilaţie agonică prin hemoragie masivă sub circulaţie extracorporeală prin ruperea atriului drept şi a aortei (ateromatoase) ;

— 5 cazuri de fibrilaţie agonică în prima oră după oprirea circulaţiei extracorporeale.

Defibrilarea s-a încercat în 12 cazuri, dintre care în 7 cu citrat de potasiu, iar în 5 cu şocuri electrice. La toţi cîinii cărora li s-a administrat citrat de potasiu, cordul s-a oprit în diastolă (fig. 6,f), dar la două animale la declamparea aortei a reapărut fibrilaţia ventriculară ce a necesitat o defibrilare electrică. Dintre cei 5 cîini la care s-a încercat de la început defibrilarea cu şocuri electrice, ritmul normal nu a revenit decît la 4 ; ultimul a fost defibrilat cu ajutorul citratului de potasiu.

V. *Ritm lent persistent* (prin bloc atrio-ventricular) a survenit la doi cîini după defibrilare cu citrat de potasiu. Pentru revenirea unui ritm normal s-au aplicat excitaţii electrice ritmice cu ajutorul unui „pacemaker" artificial: După 1—3 minute de excitaţii eficiente s-a instalat ritmul normal.

VI. *Corelaţia între ECG şi EEG şi echilibrul ionic sanguin* s-a cercetat în domeniul variabilităţii pH-ului.

Aspectul traseului de fond al EEG a fost strîns legat de valoarea pH-ului. Astfel, la toţi cîinii care au avut un pH acid (sub 7,3) s-a înregistrat un traseu de fond format numai de unde rapide şi mici de tip alfa, iar toţi cei cu un pH peste 7,3 au prezentat un traseu de tip alfa-delta. Instalarea circulaţiei extracorporeale a determinat în general o deviere a pH-ului spre alcalinitate. Dacă pH-ul a trecut de la un pH sub 7,3 la un pH peste 7,3, EEG s-a modificat de la un traseu alfa la un traseu alfa-delta.

În privinţa aspectului ECG în raport cu pH-ul s-a constatat că animalele cu sînge alcalin au avut un cord mai puţin excitabil. Astfel nici un cîine cu un pH peste 7,35 nu a făcut fibrilaţie ventriculară după oprirea cordului cu citrat de potasiu. În schimb 70% din cei cu un pH acid au făcut fibrilaţie ventriculară.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Tehnica circulaţiei extracorporeale prin ea însăşi, excluzînd operaţiile corectoare cardiace şi oprirea cordului cu citrat de potasiu, nu determină modificări importante ale undelor electrice ale creierului şi ale cordului.

Momentul cel mai dificil este disecţia regiunii cavo-atriale şi mai ales canularea venoasă. Clamparea urechiuşei drepte a determinat aproape

Scanned with OKEN Scanner

întotdeauna tulburări de ritm cu scădere tensională marcată. Manevrele chirurgicale trebuie făcute cît mai delicat și sub controlul ECG și al presiunii arteriale. Dacă presiunea scade sau tahiaritmia este persistentă, se recomandă mici pauze în manevrele chirurgicale pentru a permite circulației generale și mai ales coronariene să-și revină la valorile normale. Uneori numai o simplă schimbare a locului de clampare sau relaxarea tensiunii firelor de tracțiune întrerupe aritmia. În principiu, nutriția miocardului trebuie să fie menținută la un nivel cît mai înalt, pentru a nu se consuma rezervele energetice, ce vor fi mult solicitate în faza de canulare și de adaptare la circulația externă. Canularea venoasă trebuie făcută într-un timp cît mai scurt, necesitînd, ca și toată tehnica circulației extracorporeale, o echipă chirurgicală bine antrenată. Tulburările circulatorii la canulare sînt cu atît mai grave cu cît venele cave sînt mai mici și cu cît se întîrzie punerea în funcție a circulației externe. Uneori debitul cardiac diminuă foarte mult, tensiunea arterială scăzînd pînă la 30—40 mm Hg, ritmul devine bradicardic, iar undele electrice ale creierului se aplatizează. O canulare defectuoasă, însoțită de o scădere importantă și de lungă durată a debitului circulator, diminuă posibilitățile de adaptare ale organismului în timpul și după circulația extracorporeală.

O bună circulație artificială nu modifică ECG și EEG, iar mărirea debitului coronarian și cerebral corectează tulburările apărute în perioada canulării. Unii autori (6), (13) au descris alterări temporare ale electroencefalogramei, ce durează cîteva minute la începutul circulației extracorporeale, puse pe seama temperaturii scăzute sau a modificărilor ionice ale sîngelui venit din pompă. Noi nu am înregistrat astfel de modificări temporare cu toate că sîngele din oxigenator a fost uneori cu temperatură scăzută și întotdeauna cu un pH alcalin. În schimb, chiar cu un debit și o oxigenare bună, pornirea circulației extracorporeale s-a soldat în 4 cazuri cu alterări ale ECG, de obicei fibrilație ventriculară. Probabil că pe fondul tulburărilor anterioare pornirii circulației extracorporeale, produse de anoxie, hipercapnee și hipotensiune, s-au suprapus alterările, mai mult sau mai puțin grave, determinate de sîngele venit din pompă (posibil alcaloză, temperatură scăzută, mici embolii sau reacție de incompatibilitate sanguină). Dacă la un animal injuria a fost importantă, modificările ECG și EEG persistînd pînă la exitus, la celelalte trei dezechilibrul apărut la contactul cu sîngele din pompă s-a repercutat numai asupra cordului și a fost reversibil (după defibrilare, ECG a fost normală).

În timpul circulației extracorporeale care s-a făcut cu un debit mare, în afară de cazurile de mai sus, nu au apărut modificări electrice cerebrale sau cardiace. Ventriculotomia determină tulburări de ritm pasagere de mică importanță.

Uneori aspectul ECG în timpul circulației extracorporeale diferă față de cel dinainte și după canulare. Această modificare nu reflectă o alterare miocardică, ci o simplă rotație anatomică a cordului, dată de golirea cavităților și de canulele venoase puse sub tensiune. Electric, ea se traduce prin modificări concordante de amplitudine a undelor *QRST*. Acest aspect nu are o importanță practică, dar îl menționăm pentru a

avertiza pe cei ce vor urmări aspectul ECG în timpul operațiilor cu circulație extracorporeală.

După întreruperea circulației extracorporeale, menținerea unei circulații eficiente depinde de mai mulți factori, printre care cei mai importanți sînt tonusul cardio-vascular și integritatea funcțională a plămînului. De posibilitățile lor de adaptare depinde rezultatul final al operației. În unele cazuri, organismul trebuie adaptat treptat la întreruperea pompei; pentru aceasta se va repune în funcțiune, pe perioade scurte, circulația extracorporeală parțială.

Electrocardiograma și electroencefalograma, împreună cu controlul presiunii arteriale, venoase și al oximetriei, au rolul de a indica necesitatea întreruperii sau repunerii în funcțiune a circulației extracorporeale. Apariția unui ritm bradicardic sau a tulburărilor de repolarizare necesită recuplarea circulației externe, la fel ca și o electroencefalogramă care trece de la un ritm alfa la unul delta sau care arată o aplatizare marcată a undelor electrice.

O mențiune specială trebuie făcută asupra opririi cordului cu citrat de potasiu. Pe cazurile noastre întotdeauna am beneficiat de oprirea completă a contracțiilor mecanice, chiar dacă uneori mai persistau manifestările electrice. Această tehnică însă nu este fără urmări în ceea ce privește revenirea funcției contractile normale. În jumătate din cazurile noastre după declamparea aortei apare fibrilația ventriculară, iar la o treime alterările ECG de repolarizare și conducere, datorite potasiului, se mențin și după sfîrșitul circulației extracorporeale. În lotul de animale care nu au primit citrat de potasiu nu s-au observat astfel de tulburări cardiace. Unii autori au demonstrat că simultan cu modificarea electrică apare și o alterare a funcției contractile, amendabilă cu tonicardiace (3). Toate aceste alterări reflectă un dezechilibru metabolic miocardic și sînt determinate cu mare probabilitate de remanența ionului de potasiu în cord și a cataboliților miocardici eliberați în perioada opririi circulației coronariene (3), (4), (7). S-a demonstrat experimental cu potasiu radioactiv că prin declamparea aortei, după faza de oprire cardiacă, nu se elimină tot potasiul din miocard, acesta găsindu-se fixat mai ales în septul interventricular (7). Astfel s-ar explica modificările undelor de repolarizare de tip hiperpotasemic, tulburările de ritm, tulburările de conducere și fibrilația ventriculară, ce apar după declamparea aortei. Spălarea miocardului de potasiu și cataboliți nu s-ar desăvîrși decît prin contracțiile proprii puternice ale cordului (7). Experiența noastră tinde să confirme această ipoteză. La 2 cîini, după oprirea cu citrat de potasiu, cordul a pornit cu contracții slabe și la un ritm foarte lent (bloc atrio-ventricular complet). Pentru grăbirea eliminării potasiului din miocard am recurs la excitarea cordului cu impulsuri electrice ritmice și rapide; după 1—3 minute de contracții comandate a apărut ritmul sinusal normal cu contracții ample.

Toate aceste tulburări sînt însă contrabalansate de avantajul liniștei și al bunei vizibilități oferite de oprirea cordului cu citrat de potasiu și clamparea aortei.

Oprirea cu citrat de potasiu s-a întrebuințat și pentru tratamentul fibrilației ventriculare, dînd aproape același procent de reușite ca și defi-

Scanned with OKEN Scanner

brilarea electrică, dar ultima tehnică este de preferat neavînd efectele secundare tardive ale potasiului. O bună defibrilare după circulaţia extracorporeală necesită o bună irigare coronariană timp de 5—10 minute şi o decomprimare a celor doi ventriculi prin ventriculotomie dreaptă şi respectiv cateterul din atriul stîng.

În general din experienţa noastră privind circulaţia extracorporeală s-a confirmat încă o dată că felul şi intensitatea răspunsului aparatului cardio-vascular la diferitele solicitări depinde de posibilităţile de adaptare a organismului, de echilibrul metabolic general şi local (5). La acelaşi gen de manevre, unele animale au alterări hemodinamice grave, altele nu. Hipotensiunea, anoxia şi dezechilibrul ionic, sînt factori favorizanţi ai accidentelor cardio-vasculare. Astfel cuplarea circulaţiei extracorporeale nu a determinat în general perturbaţii circulatorii la animalele ce au avut înainte de canulare o tensiune arterială şi o oxigenare bună. În schimb la două cazuri care au avut perioade îndelungate de hipotensiune şi cianoză înainte de canulare, intrarea sîngelui din pompă în organism a declanşat fibrilaţia ventriculară. Importanţa echilibrului ionic sanguin asupra excitabilităţii fibrei miocardice se poate demonstra analizînd incidenţa fibrilaţiei ventriculare după administrarea de citrat de potasiu la animalele cu acidoză faţă de cele cu alcaloză. Nici un cîine cu pH sanguin peste 7,35 nu a prezentat această aritmie după declamparea aortei, în schimb 70% din cazurile, cu pH sub 7,35, au prezentat fibrilaţie ventriculară.

De asemenea electroencefalograma a fost mult mai influenţată de factori de fond, anestezia şi pH-ul sanguin, decît de modificările circulatorii din timpul operaţiilor.

Pe baza experienţelor pe cîine, socotim că urmărirea continuă a electrocardiogramei şi a electroencefalogramei este necesară în timpul operaţiilor sub circulaţie extracorporeală pentru decelarea semnelor incipiente ale tulburărilor cardio-cerebrale, mai ales în faza cuplării şi decuplării pacientului cu maşina inimă-plămîn artificial.

BIBLIOGRAFIE

1. Asceulova E. N., Rosenstrauch L. V. i Trubetkoi A. V., Eksper. hirurghia, 1960, nr. 6, p. 79.
2. Chevallier H., Arch. mal. cœur, 1958, t. 51, nr. 3, p. 233.
3. Cooper T., Willman V., Zafirogopoulos P. a. Havlon C. R., Ann. Surg., 1960, t. 151, nr. 1, p. 17.
4. Dubost Ch., Lenfant C., Passelecq J., Lebrigand H., Blondeau Ph., Weiss H., Ronault J., Piot C. et De Balzac R. H., Arch. mal. cœur, 1957, t. 50, nr. 8 p. 702.
5. Fotiade B. şi Litarczek G., Probleme de cardiologie, 1959, t. 3, p. 227.
6. Kavan E. M., Brechner V. L., Walter R. D. a. Malondey J. V., A.M.A. Arch. Surg., 1959, t. 78.
7. Kaplan A. a. Fischer B., J. Thorac. Cardiovasc. Surg.,.1960, t. 39, nr. 4, p. 468.

Scanned with OKEN Scanner

XIII CONDIȚII ȘI SISTEME DE RECOLTARE ȘI STOCARE A SÎNGELUI PENTRU CIRCULAȚIE EXTRACORPOREALĂ

Marian Ionescu
Aurelia Papahagi
Exacustodian Păușescu

Realizarea cu succes a unei intervenții cu ajutorul circulației extracorporeale este condiționată într-o măsură apreciabilă de recoltarea și stocajul sîngelui pentru umplerea circuitului biologic al aparatului pompe-oxigenator.

În cele ce urmează vom prezenta experiența și punctul nostru de vedere în această problemă.

A. *Recoltarea sîngelui* implică următoarele proceduri :

1. *Alegerea donatorilor*

a) Pentru cercetări experimentale am folosit cîini sănătoși, tineri, am exclus cîinii de rasă și cîinii de greutate corporală mică. Folosirea cîinilor de greutate mică, din cauza volumului sanguin redus, obligă la sîngerarea unui mare număr de animale și, implicit, mărește riscurile de apariție a incompatibilității de grup.

Cîinii urmînd a fi supuși sîngerării au fost carantinați 15 zile, atît pentru depistarea și îndepărtarea celor care eventual s-ar fi aflat în perioada de incubație a unor boli, cît și pentru adaptarea animalului la noile condiții. Cu 12—16 ore înainte de sîngerare s-a suprimat orice alimentație.

În lotul de cîini supuși circulației extracorporeale în normotermie, ca și în experiențele noastre de hipotermie profundă,s-au respectat aceste deziderate, cu cîteva excepții, cînd am fost obligați să sîngerăm cîini fără o prealabilă carantinare.

b) Pentru folosirea clinică a circulației extracorporeale, donatorii de sînge au fost selecționați de Centrul de hematologie, tipizați conform sistemului OAB și Rh în funcție de grupul sanguin și Rh-ul pacientului ce urma să fie supus intervenției.

2. *Prelevarea sîngelui*

a) Pentru practica experimentală, prelevarea sîngelui se poate realiza cu sau fără sacrificarea animalului. În primul caz se poate conta pe o

cantitate de sînge aproximativ egală cu 1/12—1/13 din greutatea corporală a animalului. În al doilea caz nu se poate recolta de la un animal o cantitate mai mare de 25—30% din volumul de sînge circulant (calculat după tabelele lui Petrov) sau 1/25—1/35 din greutatea corporală (după Cabrol).

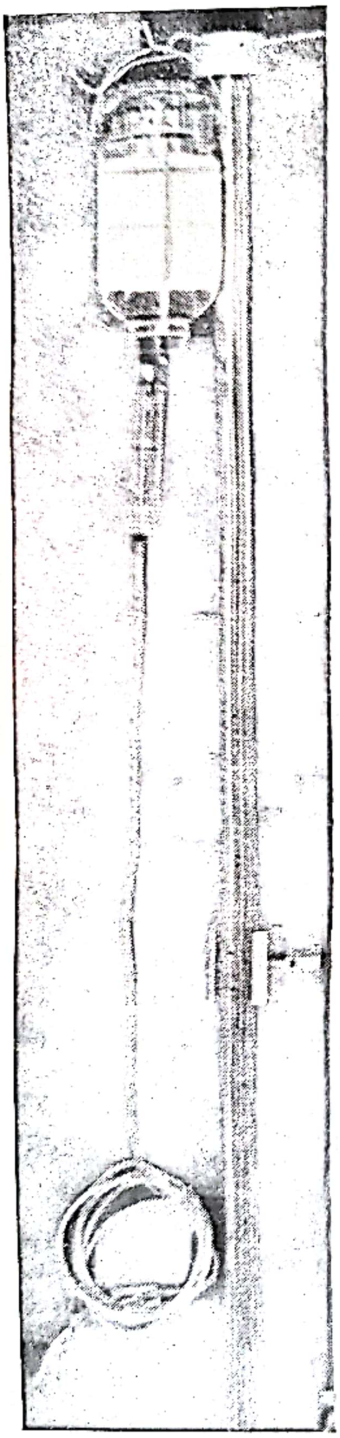


Fig. 1. — Flacon de recoltare şi stocare a sîngelui.

Sîngele s-a recoltat în flacoane sterile de sticlă siliconată de 500 ml, care conţineau o cantitate de heparină de 2 500 u.i. în 25 ml soluţie cloruro-sodică izotonică (fig. 1).

Acest amestec anticoagulant variază după diverşi autori în felul următor:

— 15 mg heparină în 30 ml soluţie cloruro-sodică izotonică (Patrick);
— 20 mg heparină în 20 ml soluţie cloruro-sodică izotonică (Cabrol);
— 25 mg heparină în 60 ml soluţie cloruro-sodică izotonică (Abbott);
— 20 mg heparină în 30 ml soluţie cloruro-sodică izotonică (Lillehei).

Noi am utilizat proporţia de heparină soluţie cloruro-sodică izotonică de 25 mg/25 ml pentru 500 ml sînge. În laboratorul nostru, sîngerarea s-a făcut după premedicaţie cu morfină, sub curarizare (miorelaxin), anestezie locală (novocaină) şi respiraţie controlată (Pulmotor Seeler).

Unii autori (Cabrol) recomandă aplicarea unei perfuzii cu soluţie cloruro-sodică izotonică în timpul sîngerării, în scopul de a creşte masa de hematii recoltată. Noi am aplicat acest procedeu de cîteva ori, pentru a-i verifica eficienţa, dar datele obţinute au arătat că se recoltează într-adevăr o cantitate mai mare de sînge, diluată însă faţă de probele de referinţă recoltate iniţial.

În eventualitatea sîngerării parţiale a animalelor este necesară compensarea pierderilor sanguine cu soluţie glucozată 5—10% şi substituenţi de plasmă de tipul dextranului. După o perioadă de 20—24 zile, în care animalele sînt supuse unui regim alimentar bogat în glucide şi protide, pot fi sîngerate sub rezerva controlului hematocritului. Este necesar să se administreze acestor animale, cîteva zile după sîngerare, antibiotice şi vitamine (vit. C, vit. B_{12}).

b) Pentru intervenţii clinice efectuate sub circulaţie extracorporeală prelevarea sîngelui de la donatori s-a făcut în condiţii speciale de asepsie. Punctiile venoase s-au executat sub anestezie locală, iar recoltarea sîngelui s-a făcut simultan de la doi donatori în acelaşi flacon, conţinînd 2 500 u.i. heparină în 25 ml soluţie cloruro-sodică izotonică.

Pentru fiecare flacon de sînge recoltat s-au prevăzut două eprubete „pilot" cu probe de sînge de la

donatorii respectivi (4,5 ml sînge cu 0,5 ml dintr-o soluţie de heparină de 2 500 u.i./10 ml soluţie cloruro-sodică izotonică).

Aceste probe de sînge s-au folosit pentru ultima verificare a compatibilităţii de grup sanguin.

În vederea recoltării rezervei de sînge ce urmează a fi folosită pentru reechilibrarea postoperatorie a bolnavului, am utilizat ca anticoagulant citrat de sodiu (soluţie 3,8%—50 ml la 500 ml sînge) sau A.C.D. pus la dispoziţie de Centrul de hematologie în flacoane de 300 ml pregătite pentru recoltare.

Acest sînge serveşte nu numai pentru compensarea eventualelor pierderi sanguine, ci şi pentru aportul important de factori coagulanţi pe care-l reprezintă (trombocite, protrombină, factori acceleratori şi de conversiune, fibrinogen etc.).

3. *Cercetarea compatibilităţii sanguine*

a) Se susţine în general că accidentele de incompatibilitate sanguină la cîini sînt rare şi că practic pentru aceeaşi regiune, cîinii aparţin aceluiaşi grup sanguin. Deşi acest fapt este recunoscut, se recomandă totuşi practicarea de „*cross-match*"-uri pe lamă între donatori şi receptor.

În experienţele noastre de început, cînd nu am acordat o atenţie deosebită acestei probleme, am observat că uneori cantitatea de hemoglobină plasmatică din sîngele stocat avea o valoare foarte ridicată, nejustificată de modul de recoltare a sîngelui.

Am procedat atunci la explorarea compatibilităţii sanguine a tuturor animalelor, în aşa fel încît să cunoaştem din timp grupul de donatori cu sînge compatibil cu animalul selecţionat pentru intervenţie.

Recoltarea probelor de sînge s-a făcut pe heparină (4,5 ml sînge cu 0,5 ml soluţie de heparină 2 500 u.i./10 ml soluţie cloruro-sodică izotonică). Am preferat heparina în locul citratului de sodiu, pentru a ne situa în condiţiile de lucru specifice circulaţiei extracorporeale.

Menţionăm că probele efectuate nu au surprins incompatibilitatea de grup sanguin în unele cazuri. Se pare că în realitate incompatibilitatea sanguină la cîini este mai frecventă decît susţin unii autori şi că ea s-ar datori unor deosebiri de subgrup, care nu pot fi detectate cu mijloacele simple de explorare.

b) Dacă în laboratorul de cercetări experimentale aprecierea aproximativă a compatibilităţii sanguine este acceptabilă, pentru recoltarea de sînge în vederea intervenţiilor sub circulaţie extracorporeală în clinică devine obligatorie verificarea sa repetată.

De aceea înainte de utilizarea sîngelui în aparatul de circulaţie extracorporeală s-a efectuat încă un control prin reacţia de compatibilitate directă între receptor şi fiecare donator (plasma pacientului pusă în contact cu hematiile donatorului spălate de 2—4 ori cu soluţie cloruro-sodică izotonică, reacţia citindu-se pe lamă după 20 minute de termostatare la 37°C în atmosferă umedă).

Renunţînd la numeroasele reacţii de încrucişare între donatori (veritabilul „*cross-match*"), nu am avut nici un accident de incompatibilitate în clinică şi considerăm că acest mod de verificare este suficient.

Scanned with OKEN Scanner

Datorită faptului că în cursul pregătirii primelor intervenții în clinică am fost puși în situația de a înlătura cîteva flacoane de sînge după prelevare, am adus un corectiv acestei metode.

Acest corectiv constă din practicarea unei reacții de compatibilitate directă cu sînge integral de la donator și receptor cu citire imediată (după 5 minute). Astfel donatorii al căror sînge producea aglutinarea hematiilor receptorului au fost excluși de la început.

Această reacție rapidă nu ne-a dispensat de executarea întregului lanț de teste expus mai înainte, dar a dus la economia de sînge și la posibilitatea folosirii donatorului respins pentru alte cazuri.

B. *Conservarea sîngelui* pentru circulație extracorporeală ridică de asemenea cîteva probleme :

1. *Stocajul sîngelui* se limitează în această situație la cîteva ore sau în mod excepțional sîngele se poate păstra de la o zi la alta.

Vechimea sîngelui donatorului mărește fragilitatea hematiilor ca și pe aceea a trombocitelor pe care le conține. Ea ridică în mod exponențial gradul hemolizei în condiții standard de temperatură ; cu cît un flacon cu sînge recoltat pentru circulație extracorporeală este refrigerat (2—6°C) mai repede, cu atît se menține mai mult toleranța sa față de cauzele generatoare de hemoliză.

Dacă nu se recoltează sîngele de la donatori pînă în ziua intervenției, în scopul de a se evita refrigerarea și stocarea pentru un timp mai îndelungat, se admite în general ca flacoanele cu sînge să fie ținute pînă în momentul intervenției la 37°C. Păstrarea sîngelui recoltat cu o zi înainte (și refrigerat) la o temperatură de 37°C înainte de utilizare nu trebuie să depășească o anumită durată. Sîngele odată refrigerat este mai susceptibil de a se modifica în cursul termostatării la 37°C, decît sîngele care n-a fost refrigerat (Garrott). Acest fapt creează o dificultate în utilizarea sîngelui pentru circulație extracorporeală.

Efectul acestor diferențe de timp și temperatură asupra numărului trombocitelor și a concentrației de heparină, a fost bine stabilit. Este cunoscut că dacă sîngele nu este recoltat și administrat imediat, cu cît este păstrat mai mult timp la 37°C, cu atît mai rapidă este denaturarea trombocitelor pe care le conține. Invers, cînd sîngele recoltat este prompt refrigerat, ritmul de distrugere a trombocitelor este mai redus.

Modificarea numărului de trombocite poate avea repercusiuni asupra concentrației plasmatice a heparinei, prin eliberarea heparinei adsorbite pe suprafața lor (efectul antiheparinic al trombocitelor). În condițiile noastre de heparinizare a sîngelui recoltat s-a realizat o concentrație plasmatică a acestui anticoagulant mai mare decît cifrele de fond în medie cu 5,5 u.i./ml sînge. Datele noastre experimentale au arătat de asemenea că scăderea temperaturii de stocare afectează într-o măsură mai mică numărul de trombocite și că indicele de heparină se menține ridicat la temperaturi variind în limite foarte largi (8—37°C). Activitatea heparinică a sîngelui stocat (fig. 2) este deprimată numai la temperaturi foarte joase (0°C).

Pare a fi îndoielnică stabilirea în momentul de față a unei decizii finale în favoarea uneia sau alteia dintre aceste metode de păstrare a

Scanned with OKEN Scanner

sîngelui. Ambele metode se folosesc curent în clinică, iar succesele şi incidentele par a fi aproape egale.

2. Deoarece există uneori situaţii în care intraoperator se constată că starea bolnavilor obligă amînarea intervenţiei, se pune *problema conservării sîngelui recoltat pe heparină pentru o perioadă mai lungă de timp.*

Următoarele procedee pot fi folosite în vederea recuperării acestor flacoane de sînge, cu condiţia ca să existe certitudinea că fiecare flacon recoltat este steril şi ca timpul de păstrare să nu fie mai mare de 12—14 ore.

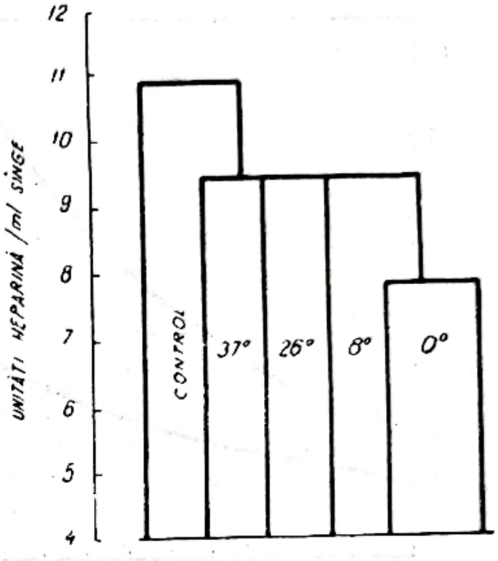


Fig. 2. — Neutralizarea heparinei prin stocajul sîngelui în diverse condiţii de temperatură.

Aceste flacoane trebuie să fie refrigerate imediat. Durata incubaţiei fiecărui flacon trebuie notată. Dacă menţinerea la temperatura camerei sau la temperatură mai înaltă (35—41°C) depăşeşte 3 ore, nu trebuie să se folosească nici unul din flacoane înainte de a se stabili pe medii de cultură sterilitatea sîngelui. Dacă timpul de stocare la aceste temperaturi ridicate a fost mai mic de 3 ore şi flacoanele au fost răcite rapid, sîngele se poate folosi ca atare în intervalul de 12 ore. Dacă sîngele nu este necesar în acest interval de timp, din fiecare flacon se vor face culturi al căror rezultat va fi cunoscut înainte de întrebuinţare.

Din cauza neutralizării masive a heparinei prin stocaj în aproximativ 6—12 ore, în flacoanele de sînge recoltat pe soluţie de dextroză 5% heparinată, este bine să se adauge cantitatea corespunzătoare de soluţie de citrat de sodiu, aşa cum se utilizează pentru recoltarea sîngelui în vederea unor transfuzii obişnuite.

Dacă iniţial nu s-a utilizat glucoză se recomandă să se folosească soluţie A.C.D. în locul soluţiei de citrat de sodiu. Pentru aceasta se adaugă cu o seringă sterilă 50 ml citrat de sodiu 2% steril pentru un flacon de 500 ml sînge, apoi se aspiră 10 ml sînge, după ce s-a amestecat cu citratul de sodiu (în tot acest timp seringa şi acul au rămas pe loc). Proba de sînge aspirată este însămînţată pe medii de cultură. Data expirării flacoanelor în aceste condiţii este de 21 zile (este preferabil însă ca ele să fie utilizate în termen de 7 zile). În flacoanele citratate se face neutralizarea heparinei cu sulfat de protamină mg/mg sau cu polybrene în doză corespunzătoare, pentru ca sîngele să poată fi folosit în orice împrejurări în clinică.

3. Dacă pentru incoagulabilizarea sîngelui heparina este satisfăcătoare, ea prezintă totuşi un mare dezavantaj şi anume că sîngele nu poate fi stocat decît maximum 24 ore. De aceea, în majoritatea centrelor de chirurgie cardiacă sîngele este prelevat de la donatori în dimineaţa zilei prevăzută pentru intervenţia chirurgicală.

Scanned with OKEN Scanner

În scopul de a se prelungi activitatea anticoagulantă un timp mai îndelungat, s-au făcut încercări de a se înlocui heparina cu sulfat de dextran (dexalat — Glaxo) (Wade şi Vickers).

Sulfatul de dextran este o substanţă analogă heparinei din punct de vedere chimic, adică este un polizaharid sulfonat (se ştie că funcţiile chimice active ale heparinei sînt constituite de grupările sulfonice care se întîlnesc şi în molecula de dextran sulfonat). El este sintetizat din glucoză şi diferă de substanţa utilizată pentru substituirea volumului plasmatic prin aceea că este constituit din molecule selecţionate (greutate moleculară: 8 000—10 000) şi apoi sulfonate.

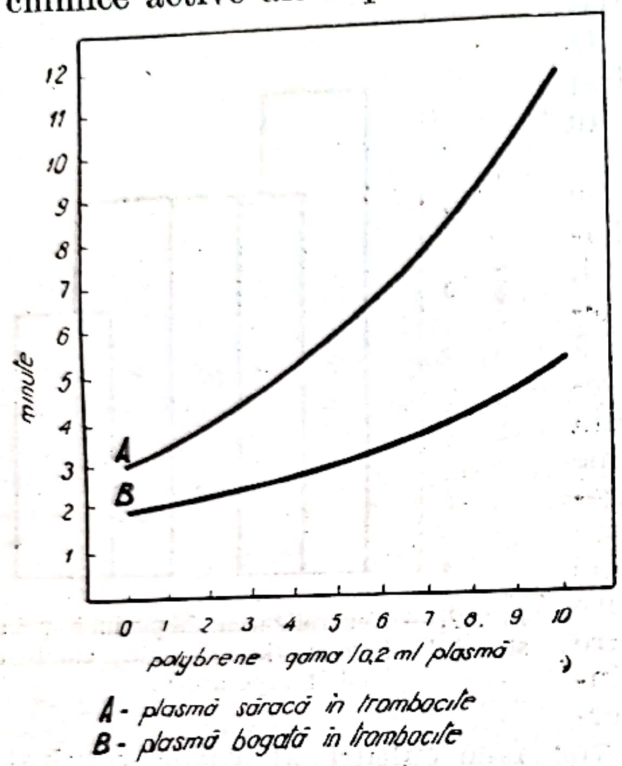


Fig. 3. — Efectul polybrene-ului asupra timpului de coagulare a plasmei recalcificate.

O experienţă considerabilă a fost acumulată pînă în prezent folosind sulfatul de dextran ca anticoagulant în clinică pentru tratamentul trombozelor şi tromboemboliilor (Hjört şi Stormorken).

Cercetările lui Wade şi Vickers au arătat că sulfatul de dextran permite prelungirea duratei de stocaj la 4 zile, că dozele utilizate în acest scop sînt netoxice şi că nu există date care să evidenţieze o hemoliză „anormală" în cursul utilizării sale pentru circulaţia extracorporeală cu un oxigenator DeWall.

În cîteva experienţe în care noi am suspendat hematiile spălate ale donatorilor în dextran depolimerizat (Intradex-Crookes) în scopul de a reduce efectul incompatibilităţii de subgrup sanguin la cîine, am observat că într-o anumită măsură a crescut rezistenţa hematiilor faţă de traumatismul produs de trecerea sîngelui prin circuitul aparatului pompe-oxigenator.

Sulfatul de dextran se neutralizează cu sulfat de protamină sau polybrene, la fel ca şi heparina.

4. Pregătirea pentru intervenţiile chirurgicale cu ajutorul circulaţiei extracorporeale implică încă o serie de *măsuri menite să prevină sau să combată discrazii sanguine*, care pot surveni în perioada imediat următoare perfuziei.

Criza de trombocite ridică mari greutăţi în neutralizarea heparinei cu sulfat de protamină sau polybrene (fig. 3) şi nu poate fi rezolvată decît prin administrarea de „concentrate de trombocite". Încercarea de restaurare a numărului normal de trombocite prin transfuzia de sînge integral, proaspăt recoltat, în recipiente siliconate, oferă un beneficiu mic. Se creează în acest caz o situaţie similară aceleia întîlnită la bolnavii cu cloro-

Scanned with OKEN Scanner

penie sau deficit de sodiu la care se încearcă o corecție a tulburării prin administrarea de soluție izotonică : pînă la realizarea unei concentrații normale de sodiu în sînge este necesar să se administreze o cantitate dăunătoare de lichid. Același pericol de supraîncărcare, chiar mai mare, apare cînd se încearcă să se corecteze trombocitopenia prin administrarea de sînge total.

Singura soluție este de a se transfuza cantități mici de concentrate de trombocite. Dacă este preparată corect, cantitatea de trombocite din 10—15 flacoane de sînge poate fi transfuzată într-o cantitate mai mică de 500 ml sînge.

Procedeele de preparare și stocare a concentratelor trombocitare sînt dificile, atît pentru că necesită cantități mari de „sînge-materie primă", cît și pentru că trombocitele sînt foarte sensibile la manipulare extravasculară. În prezent se preconizează pentru conservarea lor suspendarea într-o soluție de glicerol 27% și refrigerare la — 79°C. (Ballinger, Weiss și Blanc).

Afectarea celorlalți factori coagulanți prin utilizarea metodei de circulație extracorporeală este mai ușor de corectat. În mod practic două forme de tratament, exceptînd protamina, sînt suficiente : administrarea fibrinogenului și perfuzii cu plasmă proaspătă.

În primul caz se diluează în 200 ml soluție cloruro-sodică izotonică 6—12 g de fibrinogen și se administrează intravenos în 10 minute sau mai puțin, dacă există indicații de laborator că sîngerarea s-a produs prin depleția fibrinogenului.

În al doilea caz, plasma decantată după sedimentarea sîngelui recoltat pe citrat de sodiu 3,8% poate fi utilizată în transfuzie pentru a se corecta reducerea globală a factorilor coagulanți plasmatici (protrombină, factori acceleratori și de conversiune, fibrinogen) atît în condiții experimentale, cît și în clinică.

În concluzie, în intervențiile chirurgicale efectuate cu ajutorul circulației extracorporeale este obligatoriu a se avea în vedere cele mai mici amănunte de pregătire a stocului de sînge sau a „derivatelor" sanguine, necesare pentru prevenirea și combaterea unor accidente postperfuzionale (sînge neheparinat, sînge citratat, plasmă proaspătă, fibrinogen, plasmă bogată în trombocite, concentrate trombocitare).

BIBLIOGRAFIE

1. Abbott J. P., Cooley Denton a. de Bakey M., Surg., 1958, t. 44, nr. 4, p. 698.
2. Ballinger W. F., Weiss A. J. a. Blanc M. K., Surg. Forum, 1958, t. IX, p. 131.
3. Cabrol C., Hure N. et Portoukalian J., J. Chir., 1960, t. 80, nr. 4, p. 490.
4. Garrott Allen J., *Extracorporeal Circulation*, Springfield-Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1948, p. 231.
5. Hjört P. a. Stormorken H., Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1957, t. 9, suppl. 29.
6. Levitskaia L. A., Eksper. Hirurg., 1960, nr. 6, p. 71 (trad. C. D. M.).
7. Levitskaia L. A., Eksper. Hirurg., 1958, nr. 3, p. 42.

Scanned with OKEN Scanner

XIV POSIBILITĂŢILE DE EXPLORARE FUNCŢIONALĂ A ORGANISMULUI LA TEMPERATURI JOASE

Emil Trandafirescu
Exacustodian Păuşescu

Circulaţia extracorporeală şi — mai ales — răcirea organismului la temperaturi foarte joase (4—6°C) reprezintă sub aspect biologic circumstanţe speciale, a căror explorare este în aceeaşi măsură interesantă şi dificilă.

Dificultatea nu constă în obligaţia de a stabili dinamica proceselor fiziopatologice, caracteristice acestor circumstanţe (fapt care implică examene şi determinări numeroase, seriate cel puţin după momentele importante ale intervenţiei), ci în posibilităţile limitate de informaţie, oferite de metodele uzuale de investigaţie.

Hipotermia profundă afectează în mod deosebit starea funcţională a numeroase sisteme din organism, a căror cunoaştere este indispensabilă pentru aprecierea modului de inducere a hipotermiei, a duratei stopului circulator şi a conducerii reîncălzirii.

În consecinţă investigaţiile funcţionale efectuate în cursul circulaţiei extracorporeale şi al răcirii organismului la temperaturi joase trebuie să aibă drept obiectiv atît urmărirea fenomenelor în suprafaţă, cît şi urmărirea lor în profunzime.

Acest deziderat nu se limitează numai la perioada intervenţiei, ci şi la perioada imediat următoare, în care echilibrul unor importante sisteme funcţionale continuă să fie încă alterat. Într-adevăr, conform observaţiilor noastre s-ar putea afirma că perioada reîncălzirii şi perioada postoperatorie sînt etapele critice ale intervenţiilor chirurgicale pe un organism răcit la 4—6°C, cu ajutorul circulaţiei extracorporeale; în timp ce în perioada răcirii organismului fenomenul biologic dominant este depresiunea funcţională, metabolică, în perioada reîncălzirii fenomenul dominant este oscilaţia amplă în jurul zonelor de echilibru ale unor importante sisteme (15), (16), (17), (19), (20), (23), (24).

Fără îndoială că reuşita tentativelor de corectare a acestor oscilaţii este condiţionată de factori intraoperatori ce ţin de conducerea perfuziei

şi a actului chirurgical, dar nu este mai puţin adevărat că indicaţia de operabilitate şi aprecierea stării generale a organismului ce urmează a fi supus unei asemenea intervenţii joacă de asemenea un rol important.

Este foarte greu a grupa mijloacele actuale de explorație în „baterii" de teste cu indicaţie precisă pentru o anumită etapă sau alta, pe de o parte din cauza numeroaselor particularităţi reacţionale individuale, iar pe de altă parte din cauza insuficientei cunoaşteri în prezent a tuturor efectelor pe care le are refrigerarea asupra organismului.

De aceea considerăm că orientarea practică cea mai adecvată stării actuale a cunoştinţelor noastre în acest domeniu este evaluarea aceluiaşi fenomen prin mai mulţi indicatori.

Acest fapt se impune cu atît mai mult cu cît la baza tulburărilor funcţionale produse de răcirea organismului stau modificări fizico-chimice importante. Dacă ne vom referi — spre exemplu — la tulburările vasomotorii apărute în cursul inducerii şi rezolvării hipotermiei profunde (19), ele nu pot fi explicate decît în parte prin variaţiile nivelului plasmatic al catecolaminelor (18) şi probabil prin variaţiile raportului noradrenalină/adrenalină. Modificările vîscozităţii sîngelui la temperaturi joase (17) intervin în mod evident în producerea acestor tulburări.

Problema majoră a hipotermiei profunde rămîne însă aceea a consumului de oxigen, iar ceea ce conferă acestei probleme un caracter specific este stopul circulator total, de lungă durată, pentru realizarea căruia a fost imaginată metoda însăşi.

Celelalte probleme legate indisolubil de folosirea circuitului extracorporeal în condiţii de normotermie (incoagulabilizarea sîngelui şi reechilibrarea ulterioară a procesului, traumatismul sanguin, modificările balanţei electrolitice etc.) devin, în condiţiile hipotermiei profunde, mai curînd expresia lipsei impuse a oxigenului decît consecinţele perfuziei artificiale, dat fiind că şi inducerea răcirii şi reîncălzirea organismului se obţin, de obicei, într-un timp foarte scurt.

Scăderea nevoii de oxigen a ţesuturilor, generată de depresiunea metabolică considerabilă la 4—6°C, este un fapt în afara oricărei controverse. Refrigerarea joasă conferă rezistenţă la lipsa oxigenului, dar în acelaşi timp nu permite nici un fel de reacţie din partea organismului şi, implicit, reduce posibilităţile de detectare a limitei sub care procesul biologic suferă modificări practic ireversibile.

În cele ce urmează ne-am propus să prezentăm posibilităţile actuale de explorare a modificărilor apărute în cursul hipotermiei profunde, insistînd asupra acelora care, fie prin noutatea lor, fie prin reconsiderarea aplicabilităţii lor, au sau par a dobîndi o valoare mai mare.

Am considerat că, pentru a arăta punctul nostru de vedere în această problemă, este necesar să insistăm asupra următoarelor capitole:

I. Investigaţiile electrofiziologice.

II. Urmărirea modificărilor rezervei şi consumului de oxigen la nivelul ţesuturilor.

III. Valoarea polarografiei ca metodă de detectare a variaţiilor funcţionale de intensitate mică.

Scanned with OKEN Scanner

IV. Cercetarea balanței electrolitice.

V. Importanța urmăririi cuplurilor hormonale și a complexelor enzimatice în hipotermia profundă.

VI. Aspectele particulare ale coagulabilității sanguine și controlul lor.

I. INVESTIGAȚIILE ELECTROFIZIOLOGICE

A. Activitatea oricărei celule vii, fie că este vorba de miofibră sau neuron, fie că aparține unui țesut mai mult sau mai puțin iritabil, determină fenomene electrice.

Conform teoriei potențialelor de membrană, diferența de potențial electric între stratul exterior de cationi și stratul interior de anioni (dispoziție condiționată de starea de repaus) nu se manifestă atît timp cît nu se produce scăderea bruscă a rezistivității electrice a membranei celulare care separă aceste straturi.

Ceea ce prezintă un interes deosebit pentru înțelegerea utilității urmăririi acestor fenomene electrice în cursul hipotermiei profunde este faptul că depolarizarea are un caracter rapid și corespunde, din punct de vedere chimic, unui consum intens de energie.

Prin blocajul progresiv al sistemelor energo-enzimatice, hipotermia moderată împiedică parțial eliberarea energiei de depolarizare celulară, iar hipotermia profundă produce aproape imobilizarea absolută a acestor două straturi (20).

De aceea sub 14—16°C înregistrarea fenomenelor electrice de depolarizare celulară în miocard și țesutul cerebral nu se mai poate realiza (5), (6).

Pe de altă parte focarele mici de hipoxie tisulară (miocard, creier), care cresc în număr și întindere, datorită modificării solubilității oxigenului în plasmă și a reversibilității reduse a combinațiilor funcționale ale acestuia pe măsură ce scăderea bruscă a temperaturii organismului progresează, creează cu ușurință gradiente de potasiu, sodiu, calciu și hidrogen cu o altă configurație decît aceea care caracterizează un anumit stadiu al depolarizării sau repolarizării în condiții de normotermie (8), (15).

Sub nivelul termic de 14—16°C evidențierea acestor gradiente electrolitice pare a fi mai sensibilă și indiscutabil mai semnificativă decît înregistrarea unei electrocardiograme sau a unei electroencefalograme.

Strîns legată de aceste modificări electrolitice este acțiunea acetilcolinei la temperaturi joase ale organismului (8). Ea restabilește prompt activitatea electrică și mecanică a unui atriu de iepure răcit la 15°C (22) și crește potențialul de repaus al mușchiului cardiac (14), care condiționează mișcarea sodiului de o parte și de alta a membranei celulare (32).

Aceste observații ne-au sugerat ideea de a completa investigațiile funcționale electrofiziologice pe care le efectuăm în cursul hipotermiei profunde cu cercetarea comportamentului acetilcolinei (explorare indirectă prin urmărirea activității acetilcolinesterazei, colinacetilazei și aminooxidazei).

Scanned with OKEN Scanner

Asupra acestui aspect vom reveni la capitolul corespunzător.

B. În ultimul timp se dezvoltă rapid o nouă metodă electrică de urmărire a proceselor biologice, avînd un caracter mai analitic decît metodele discutate mai înainte : metoda polarografică.

Cu ajutorul acestei metode se obţine reprezentarea grafică a polarizării electrochimice (12).

Noi am utilizat această metodă pentru determinarea experimentală a pO_2 *in situ*, cu electrozi de platină deschişi (21) şi am ajuns la concluzia că, alături de cercetarea diferenţei de oxigenare arterio-venoasă, ea reprezintă un criteriu preţios de estimare a rezervei şi consumului tisular de oxigen în hipotermia profundă.

II. URMĂRIREA MODIFICĂRILOR REZERVEI ŞI CONSUMULUI DE OXIGEN LA NIVELUL ŢESUTURILOR

Din figura 1 se poate vedea că scăderea temperaturii organismului sub 20°C micşorează consumul de oxigen, chiar în cazul perfuziilor cu debite peste 80 ml/kg corp/min, condiţie în care la 37°C consumul de oxigen este mai mare de 6 cm^3/kg corp/min.

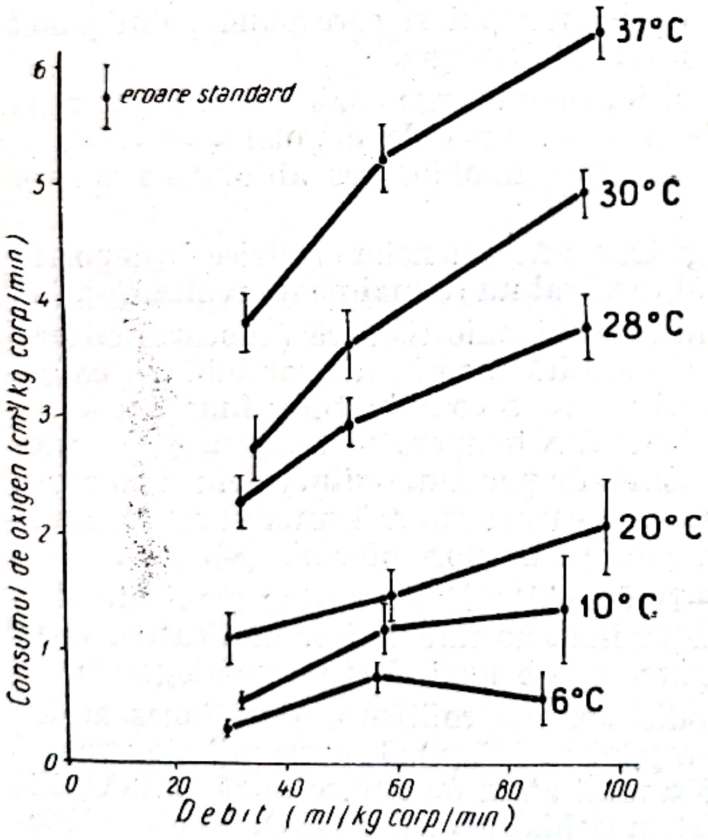


Fig. 1. — Relaţia dintre debitul de perfuzie şi consumul de oxigen la diverse temperaturi.

Ţesuturile hipotermice dobîndesc o remarcabilă rezistenţă la ischemie totală (7).

Gradul saturaţiei în oxigen a sîngelui venos amestecat este rezultatul final al aportului şi cerinţei de oxigen al organismului în totalitate sau al unui singur organ şi constituie, deci, o determinare directă a consumului de oxigen respectiv.

Determinările spectrofotometrice ale concentraţiei oxihemoglobinei în sîngele arterial şi venos jugular — de exemplu — ne-au furnizat date privind consumul de oxigen cerebral comparabile cu acelea furnizate de metoda polarografică.

Împreună ele au permis să se prestabilească durata stopului circulator la sfîrşitul by-pass-ului cardio-pulmonar total sau parţial, executat în vederea inducerii hipotermiei profunde.

Saturaţia în oxigen a sîngelui şi presiunea parţială a acestuia urmează un traseu aproape liniar în partea venoasă a curbei de disociaţie a oxihemo-

globinei și, în consecință, măsurătorile tensiunii venoase a oxigenului vor avea valoare de indicator pentru saturația venoasă în oxigen.

Această observație a sugerat utilizarea principiului polarografic în acest scop (11). Astfel, s-a arătat că electrozii de platină pot servi drept catod (2) și că, dacă sînt bine izolați cu o membrană plastică (1), pot înregistra pO_2, independent de valoarea pH-ului. De fapt, dacă temperatura

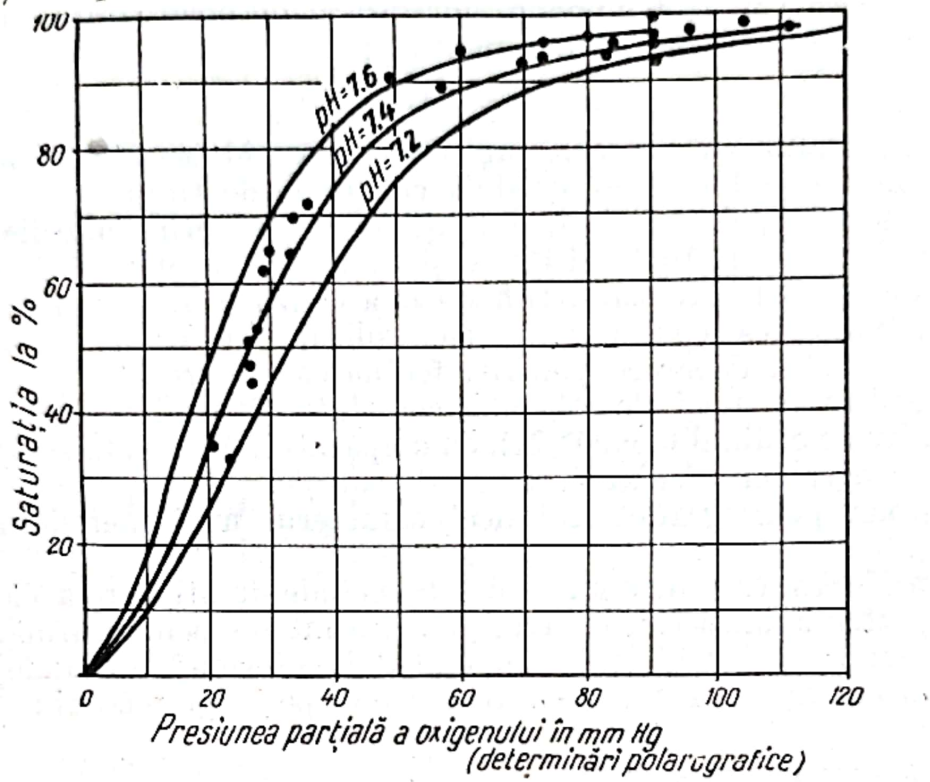


Fig. 2. — Curba de disociere a oxihemoglobinei de sînge total stabilită prin saturația în oxigen, pH și determinări directe ale presiunilor parțiale de oxigen (polarografie cu ajutorul electrodului Clark) (după L. C. Clark Jr.).

și viteza de circulație a sîngelui sînt constante, exactitatea înregistrării pO_2 în sîngele venos prin această metodă este destul de mare, pentru a ne putea dispensa de alte metode (fig. 2).

Atît metoda determinării consumului de oxigen pe baza diferenței arterio-venoase a oxihemoglobinei și a debitului sanguin, cît și metoda polarografică a înregistrării pO_2 permit un control riguros al eventualelor tulburări de oxigenare.

Metoda determinării *in vitro* a consumului de oxigen (Warburg-Barcroft) prezintă în afară de dezavantajul de a nu putea fi utilizabilă în clinică și pe acela a unei posibilități mai mari de eroare (21).

III. VALOAREA POLAROGRAFIEI CA METODĂ DE DETECTARE A VARIAȚIILOR FUNCȚIONALE DE INTENSITATE MICĂ

Polarografia, înțeleasă la începuturile sale ca metodă de înregistrare a variației intensității curentului în funcție de tensiunea aplicată la electrodul de mercur picător, a devenit, după ce cu ajutorul ei s-au studiat

și alte funcții, o metodă cuprinzătoare de „studiu fizico-chimic al proceselor și fenomenelor care au loc la electrodul capilar de mercur prin polarizarea lui cînd i se aplică o tensiune de la un curent continuu sau alternativ”[1]).

Dacă se notează intensitatea curentului ce trece prin vasul de electroliză cu I, iar tensiunea cu valoare progresiv crescîndă, aplicată la electrodul de mercur cu U, fenomenul, înregistrat de polarograful Heyrovsky, capătă următoarea expresie matematică :

$$I = f(U)$$

Polarograful înregistrează automat și rapid această funcție (2—3 minute), fapt ce aduce o apreciabilă economie de timp.

În metoda polarografică, curenții care trec prin soluțiile electrolizate sînt de ordinul $10^{-9}—10^{-6}$ A și în mod excepțional de ordinul a 10^{-4} A, deci sînt foarte slabi. Din această cauză în soluție nu se produce practic modificarea concentrației electrolitului datorită electrolizei. În afară de aceasta, deoarece pentru efectuarea electrolizei sînt suficiente concentrații foarte mici ale soluțiilor cercetate (de ordinul 0,01—0,001 M, uneori chiar de ordinul 0,00001 M), cu o aparatură adecvată se poate folosi un volum foarte mic (chiar 0,01 ml) de soluție.

Metoda polarografică are deci caracterul unei metode microanalitice (3).

Considerăm că dintre numeroasele metode de utilizare a electrodului picător pentru analiză cantitativă, prezintă interes pentru urmărirea desfășurării fenomenelor biologice în cursul hipotermiei profunde determinarea concentrației substanțelor reductibile pe baza relației :

$$I = f(U)$$

sau a formulei lui Ilkovič

$$Id = 605\, n D^{\frac{1}{2}}\, m^{\frac{2}{3}}\, t^{\frac{1}{6}}\, c\ [\mu A]$$

în care n este valența ionului ; D — coeficientul de difuziune ; m — „debitul” electrodului picător ; t — timpul de formare a unei picături ; c — concentrația în mmol/l, iar Id — valoarea curentului de difuziune.

Chiar dacă ne vom referi numai la posibilitatea de a urmări riguros prin această metodă comportamentul grupărilor tiolice în cursul hipotermiei profunde (fig. 3), metoda este foarte prețioasă, dat fiind că unele dintre ele (glutationul, coenzima A, metionina și cistina) îndeplinesc, în condiții de hipoxie mai ales, rolul unor eficienți factori de protecție a complexelor enzimatice.

Ele intervin într-o serie de etape metabolice nodale (decarboxilarea oxidativă a acidului piruvic, sinteza acidului citric, formarea acidului adenozintrifosforic, sinteza acetilcolinei, biosinteza sterolilor și a altor grăsimi, beta-oxidarea acizilor grași etc.) și asigură fără îndoială reversibilitatea conversiunii metabolice din timpul refrigerării organismului și al stopului circulator de lungă durată.

---

[1]) J. Heyrovsky și J. Kuta, *Tratat de polarografie*, Ed. Acad. R.P.R., 1959.

Importanța acestor grupări reiese și din lucrări mai recente (30) care au arătat că însuși conținutul albuminic al plasmei reprezintă sursa de grupări tiolice și au semnalat căile de eliberare din molecula mare proteică a grupărilor tiolice și de activare consecutivă.

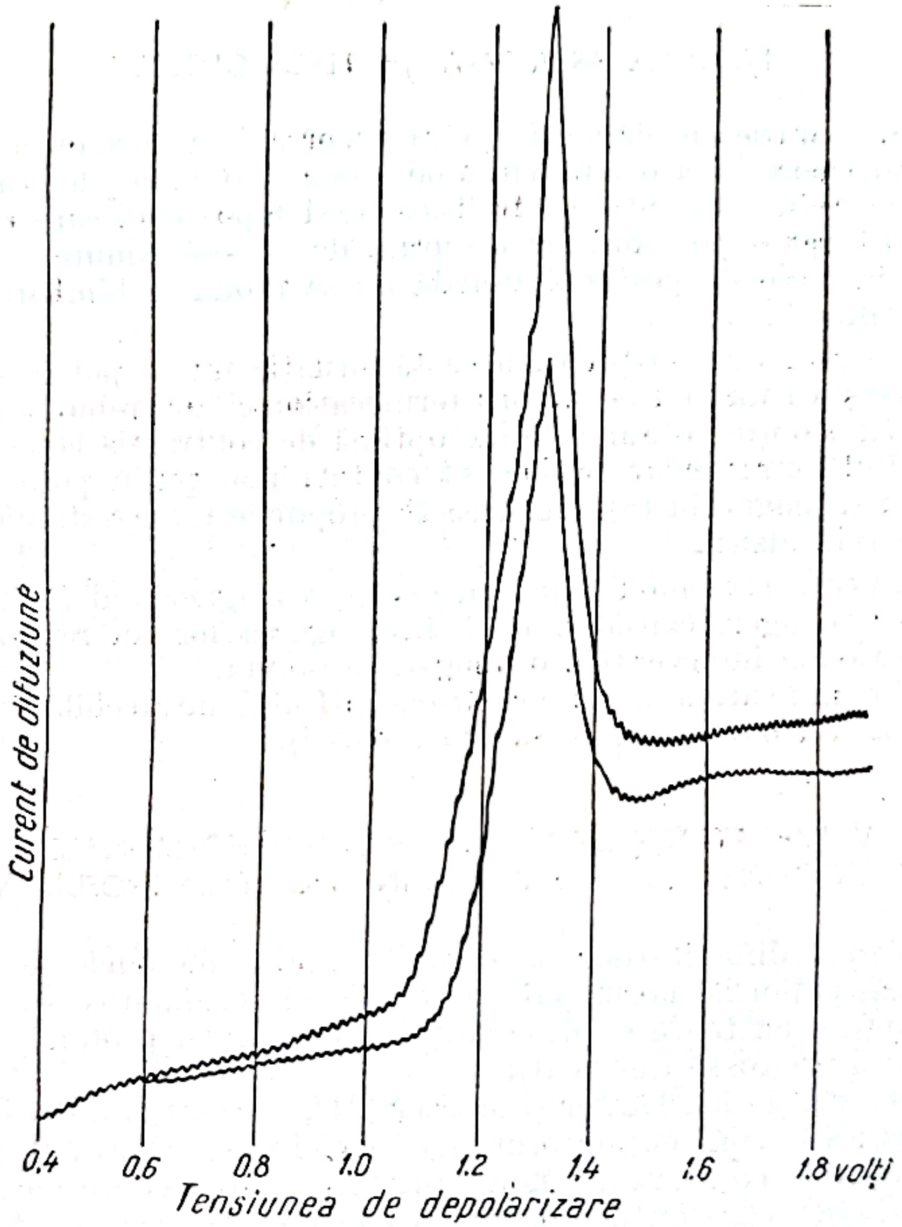


Fig. 3. — Punerea în evidență a grupelor tiolice din plasmă prin electroreducerea catalitică a protonului acestor grupări (metoda polarografică).

Polarografia oferă însă multiple posibilități de studiu. De exemplu, în prezent noi încercăm să surprindem mecanismul neutralizării heparinei prin sulfat de protamină sau prin polybrene și influența temperaturilor joase asupra formării complexului inactiv heparină-sulfat de protamină, urmărind polarografic comportamentul grupărilor glicuronice și al grupărilor sulfonate din molecula de heparină în circumstanțele amintite.

Scanned with OKEN Scanner

Metoda polarografică este încă în stadiul de dezvoltare și probabil că, în timp, aplicarea ei în biologie se va adresa unor procese mai vaste. Totuși în prezent, ea oferă posibilitatea unor microanalize, ale căror rezultate au o semnificație deosebită.

IV. CERCETAREA BALANȚEI ELECTROLITICE

În comparație cu circulația extracorporeală în normotermie, circulația extracorporeală asociată cu hipotermia profundă afectează într-o măsură mai redusă balanța electrolitică, deși hipoxia la care este supus în mod deliberat organismul are o durată de 45—60 minute.

Nici în perioada postperfuzională nu se produc schimbări mari ale acestei balanțe (17).

Unii autori (26) susțin că această situație nu se potrivește inimii hipotermice și că un nou „echilibru termocationic" ar trebui să-i ia locul.

Pentru a obține o amplitudine optimă de contracție la temperaturi joase, mediul extracelular trebuie să conțină mai puțin potasiu și mai mult calciu și magneziu (8), dar această proporție nu se restabilește decît la sfîrșitul reîncălzirii.

Deoarece aceste modificări, cu excepția magneziului (17), (25), au un caracter pasager, considerăm că investigarea lor nu reprezintă, cel puțin în perioada intervenției, o obligație absolută.

Mai semnificativă ar fi urmărirea pH-ului intracelular. Încercări în acest sens au dat rezultate satisfăcătoare [1]).

V. IMPORTANȚA URMĂRIRII CUPLURILOR HORMONALE ȘI A COMPLEXELOR ENZIMATICE ÎN HIPOTERMIA PROFUNDĂ

Din cauza dificultăților pe care le implică metodele de cercetare enzimologică, cuplurile hormonale și complexele enzimatice sînt obiective puțin explorate, cu toate că în condițiile hipotermiei profunde ele par a oferi cele mai prețioase informații.

A. Observația lui Turner și Mugler (31), care au arătat că fibrilația cardiacă indusă la cîine cu ajutorul hipotermiei poate fi prevenită printr-o perfuzie cu debit constant de noradrenalină, a fost confirmată de date mai recente (18), care au demonstrat că în cursul răcirii scad mult sau dispar din sîngele circulant catecolaminele.

De asemenea s-a constatat că, în hipotermie, adrenalina produce o scurtare a fazei de ejecție a ventriculului, fără o creștere corespunzătoare a debitului cardiac, în acest fel realizîndu-se o disociație a efectului cronotropic de efectul inotropic al adrenalinei (27). Această specifică stimulare a fazei active ventriculare face din adrenalină drogul inotropic preferat în hipotermie. Mici doze de adrenalină au un efect cu mult mai pronunțat la animalele refrigerate decît la animalele normale (8).

[1]) E. D. Robin, Comunicare personală făcută autorilor.

Din aceste date sumare reiese necesitatea de a se urmări evoluția catecolaminelor în cursul refrigerării și al reîncălzirii organismului; cunoscută fiind relația dintre nivelul lor plasmatic și reglarea circulatorie (28), precum și dualitatea de acțiune, mai ales a adrenalinei, în funcție de nivelul termic al organismului, modificări hemodinamice similare în hipotermia profundă pot avea un substrat biochimic diferit, iar corecția lor nu se poate realiza în afara evaluării precise a dinamicii acestui substrat.

B. Deoarece catecolaminele fac parte dintr-un sistem funcțional antagonic, aflat în mod normal într-un anumit echilibru, cercetarea celei de-a doua componente a sistemului, acetilcolina, este de asemenea necesară. Implicațiile acetilcolinei sau substanțelor cu acțiune colinergică în determinarea permeabilității membranelor biologice și, prin aceasta, în reglarea excitabilității generale, conferă studiului acestor substanțe în hipotermie mari posibilități de interpretare fiziopatologică.

C. Aceeași afirmație se poate face și despre investigațiile legate de activitatea hipofizei și, mai ales, a corticosuprarenalei. Circulația extracorporeală însăși și de asemenea hipotermia, pînă la un anumit nivel termic însă, reprezintă condiții deosebite de stress și, ca atare, se adresează în mod direct acestei verigi endocrine.

D. Dar cea mai mare valoare informativă, privind în mod strict biologia organismului la temperaturi joase, par a o avea datele obținute prin investigația marilor complexe enzimatice (transportorii de hidrogen, marii furnizori de energie, enzimele ciclului Krebs etc.). Cercetările efectuate pînă acum în acest domeniu nu cuprind decît puține sectoare, foarte strîns delimitate; cu toate acestea s-au obținut date de mare interes teoretic și utilitate practică.

Numai în scopul unei sumare exemplificări, menționăm constatările conform cărora hipotermia profundă previne reducerea excesivă în mușchiul cardiac a creatinfosfatului, adenozindi- și adenozintrifosfatului (4), (9) și recomandările de a se administra înainte de reîncălzire, în lichidul de perfuzie, adenozintrifosfat (10) și glutation (20).

Considerăm că în domeniul cuplurilor hormonale și al complexelor energo-enzimatice trebuie să se concentreze preocupările viitoare de cercetare a biologiei organismului la temperaturi joase, cu atît mai mult cu cît dispunem de metode foarte sensibile de detectare a variațiilor cantitative de ordine foarte mici de mărime (fig. 4).

VI. ASPECTE PARTICULARE ALE COAGULABILITĂȚII SANGUINE ȘI CONTROLUL LOR

Sîntem de acord cu Raby[1] că, deși s-au făcut mari progrese în ceea ce privește tehnica chirurgicală pentru intervențiile pe cord deschis și perfecționarea aparatelor inimă-plămîn artificial, unul din riscurile operatorii majore este hemoragia postperfuzională, prin hipo- sau incoagulabilitate sanguină.

În altă lucrare (24) am prezentat cercetările noastre asupra modificărilor diverselor faze ale procesului coagulării sîngelui în hipotermie

[1] C. Raby, Comunicare personală făcută autorilor.

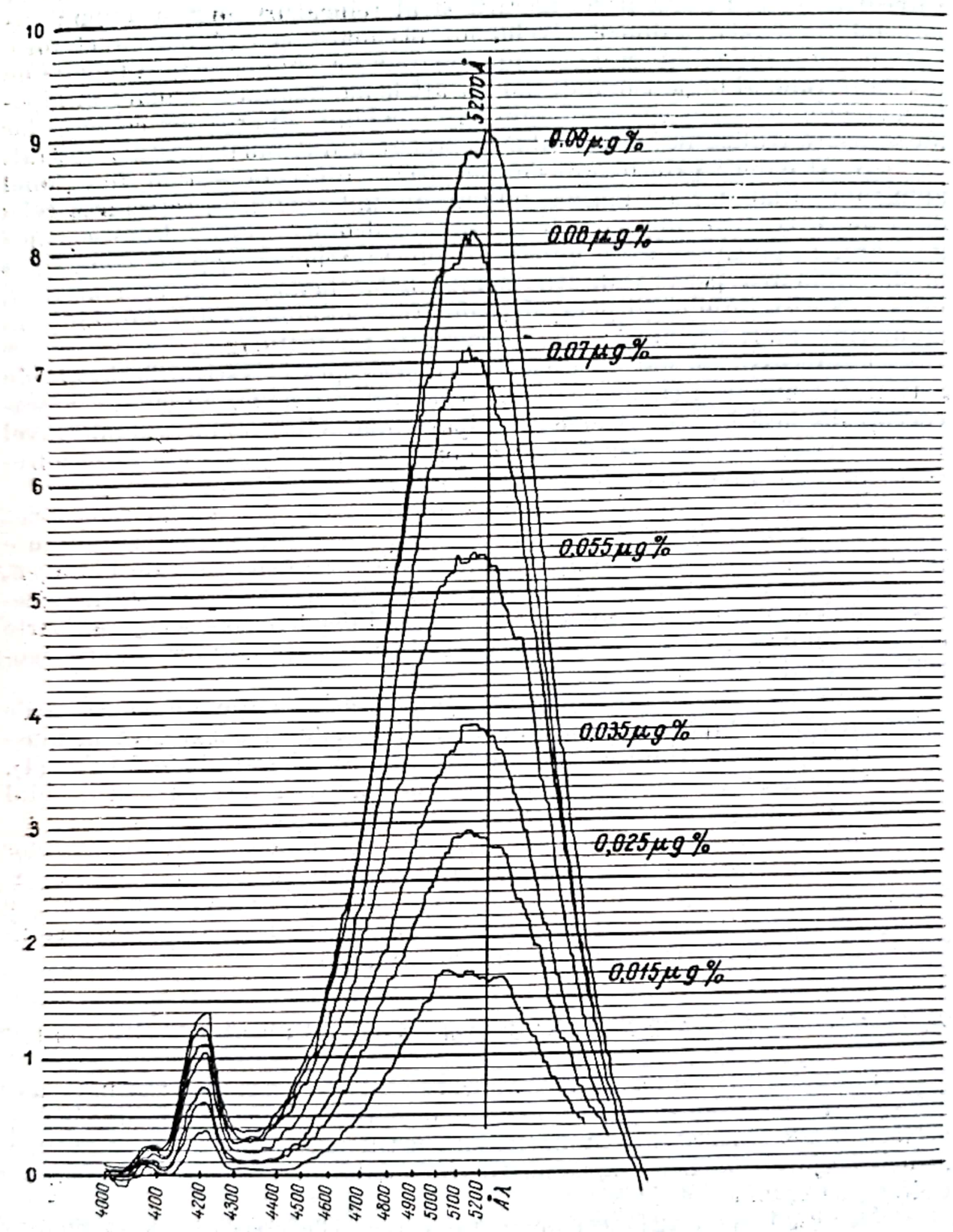


Fig. 4. — Dozarea fluorometrică a noradrenalinei (metoda trihidroxiindolului). Variația densității optice cu concentrația.

profundă și am arătat că spre deosebire de circulația extracorporeală în normotermie, cînd trombocitopenia și fibrinoliza sînt cauzele cele mai frecvente ale sîngerării postoperatorii, în acest caz heparinemia reziduală devine cauza aproape exclusivă a hemoragiei.

Heparinemia reziduală, postperfuzională, este foarte variabilă de la un organism la altul și fără relație cu dozele inițial administrate. Dispariția spontană a anticoagulantului este condiționată de factori numeroși, fapt ce explică marea variabilitate individuală: metabolizare mai mult sau mai puțin rapidă, neutralizare prin elemente figurate alterate sau factori plasmatici caracteristici etc.

În consecință nu este corect a se lua drept etalon de calcul în vederea neutralizării anticoagulantului doza inițial injectată, ci este necesar să se stabilească pentru fiecare caz în parte heparinemia reală în momentul în care se decide neutralizarea heparinei.

Rezolvarea practică a acestei probleme mai este încă dificilă din cauza tehnicilor laborioase, care cer mult timp, pentru determinarea concentrației plasmatice a heparinei.

Metode recent propuse (13), bazate pe principiul că timpul de trombină al unei plasme heparinate este o funcție liniară a concentrației heparinei cu condiția ca activitatea trombinei să poată fi adaptată pentru a se obține, în funcție de această concentrație, un timp de coagulare variind între 10 și 50 secunde, par a înlătura această dificultate, fără a aduce prejudicii exactității determinării.

Totuși este necesară încă verificarea acestor metode.

★

Datele prezentate nu epuizează problemele de investigație funcțională în hipotermia profundă; pentru momentul actual însă categoriile de fapte semnalate reprezintă, fără îndoială, cele mai importante probleme.

BIBLIOGRAFIE

1. CLARK L. C. Jr., GOLLAN F. a. SMITH R., Fed. Proc., 1951, t. 10, p. 27.
2. DAVIES P. W. a. BRINK F. Jr., Rev. Sci. Instruments, 1942, t. 13, p. 524.
3. DORABIALSKA A., *Lucrări practice de chimie fizică*, București, Ed. tehnică, 1958, p. 451.
4. ELLISON R. G., SINGAL S. A., MORETZ W. H., BRACKNEY E. L., BUTLER W. H., MALLOY W. C., ROSSY J. H. a. HALL D. P., Surg. Forum, 1960, t. XI, p. 198.
5. FOTIADE B. și IONESCU CRISTINA, *Electrocardiograma în circulația extracorporeală cu hipotermie profundă*, acest volum, p. 357.
6. FOTIADE B., LITARCZEK G., IONESCU CRISTINA și MANOLACHE L., *Electroencefalograma în cursul operațiilor sub hipotermie profundă*, acest volum, p. 367.
7. GOLLAN F., HOFFMAN J. E.a. JONES R. M., Amer. J. Physiol., 1954, t. 179, p. 640.
8. GOLLAN F., *Physiology of cardiac surgery*, Springfield, Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1959, p. 15.
9. GOTT V. I., BARTLETT M., JOHNSON J. A., LONG D. M. a. LILLEHEI C. W., Surg. Forum, 1959, t. X, p. 544.

Scanned with OKEN Scanner

10. HALL C. P., SINGAL S. A., MORETZ W. H., BRAKNEY E. L., BUTLER W. H., MALLOY W. C., BERNSTEIN V. a. ELLISON R. G., Surg. Forum, 1959, t. X, p. 540.
11. HEYROVSKY J., Casopis ceskoslovenskeho lekarnictva, 1927, nr. 7, p. 242.
12. HEYROVSKY J. şi KUTA J., *Tratat de polarografie*, Ed. Acad. R.P.R., 1959.
13. HIRSH H. H., UNGEHEURE E., EISENBACH J., WERNITSCH W. U. u. JOTTEN J., Der Anaesthesist, 1961, t. 10, p. 167.
14. HOFFMAN B. F. a. SUCKLING E. E., Amer. J. Physiol., 1953, t. 173, p. 312.
15. IONESCU M., PĂUŞESCU E., PAPAHAGI A. şi NEGREANU S., *Variaţiile mediului ionic al contracţiei cardiace în cursul hipotermiei profunde*, acest volum, p. 299.
16. IONESCU M., FOTIADE B., PĂUŞESCU E., IONESCU L. şi FLORESCU R., *Studiu comparativ al metabolismului organelor centrale şi al periferiei în hipotermie profundă*, acest volum, p. 319.
17. IONESCU L., PĂUŞESCU E., IONESCU M. şi MODORAN F., *Balanţa hidro-electrolitică a organismului în cursul hipotermiei profunde*, acest volum, p. 339.
18. MALMEJAC J., *Hypothermie profonde sans circulation extracorporelle*, Symposium Intern. Hypothermie profonde en chirurgie cardiaque et extracardiaque, Paris, Juin 1961.
19. MARINESCU V., FOTIADE B., IONESCU M. şi DOICESCU R., *Consideraţii asupra modificărilor hemodinamice în circulaţia extracorporeală cu hipotermie profundă*, acest volum, p. 277.
20. MARINESCU V., PĂUŞESCU E., IONESCU L. şi ULEIA C., *Comportamentul unor complexe energetice şi enzimatice ale miocardului în hipotermie profundă*, acest volum, p. 289.
21. MARINESCU V., IONESCU M., FOTIADE B. şi TRANDAFIRESCU E., *Criterii de orientare în stabilirea duratei stopului circulator complet în hipotermie profundă*, acest volum, p. 269.
22. MARSHALL J. M. a. WILLIAMS E. M. V., Amer. J. Physiol., 1956, t. 131, p. 186.
23. PĂUŞESCU E., FOTIADE B., IONESCU L. şi NAZARIAN P., *Consumul de oxigen şi utilizarea substanţelor de combustie de către miocard în hipotermie profundă*, acest volum, p. 307.
24. PĂUŞESCU E., IONESCU M., IONESCU L. şi RACOTĂ M., *Modificările unor faze ale coagulării sanguine în hipotermie profundă*, acest volum, p. 329.
25. PLANTNER W. S. a. HOSKO M. J., Amer. J. Physiol., 1951, t. 164, p. 79.
26. REINBERG A., Arch. Sci. Physiol., 1952, t. 6, p. 247.
27. REISSMANN K. R. a. KAPOOR S., Amer. J. Physiol., 1956, t. 184, p. 162.
28. STANLEY J. a. SARNOFF I., Amer. J. Cardiol., 1960, t. 5, p. 579.
29. STEPHENSON S. E., SAWYERS J. L., HOLCOMB G. L., GOLLAN F., DANIEL R. A. a. SCOTT H. W., Surg. Forum, 1956, t. VII, p. 257.
30. TE PIAO KING, J. Biol. Chem., 1961, t. 236, nr. 2, PC 5.
31. TURNER J. K. a. MUGLER F. R., Physiologist, 1957, t. I, p. 84.
32. WEIDMANN S., J. Physiol., 1955, t. 127, p. 213.

Scanned with OKEN Scanner

XV PROBLEME DE ANESTEZIE ȘI ECHILIBRU ANION — CATION ÎN HIPOTERMIA PROFUNDĂ

George Litarczek
Aurelia Papahagi
Exacustodian Păușescu
Virginia Schneider

În cursul efectuării unei operații sub hipotermie profundă (în jur de 5—10°C) se pun anestezistului o serie de probleme, care par a avea o importanță majoră în buna desfășurare a intervenției, ca și a evoluției postoperatorie a bolnavului.

Metoda utilizată pentru a atinge această temperatură scăzută este răcirea cu ajutorul unui sistem de circulație extracorporeală, care are posibilitatea de a produce o variație rapidă a temperaturii organismului într-o durată de timp foarte scurtă.

Acest lucru constituie unul din marile avantaje ale acestei metode de răcire, căci se produce o trecere rapidă a organismului de la temperatura normală la o temperatură sub nivelul critic, adică sub punctul sub care reactivitatea sistemului nervos dispare.

Al doilea avantaj rezultă din faptul că circulația rămîne eficientă în tot timpul funcționării mașinii, ceea ce nu se întîmplă în cursul metodelor de hipotermie cu răcire externă sau internă, dar fără circulație extracorporeală, unde grija pentru menținerea unei funcții cît mai eficiente a miocardului (a cărui contractilitate scade odată cu temperatura) este una din problemele principale puse anestezistului și limitează totodată temperatura minimă ce se poate atinge cu aceste metode.

Aceste două calități, pe lîngă altele care nu intră în cadrul expunerii, fac ca metoda de răcire rapidă cu ajutorul circulației extracorporeale să prezinte o serie de avantaje față de celelalte metode de hipotermie, a căror utilizare este în prezent limitată la o serie de indicații precise în chirurgia cordului, chirurgia cerebrală și în alte cîteva domenii.

Dacă azi este unanim recunoscut faptul că pentru realizarea unei hipotermii moderate, cu răcire externă, este necesară o anestezie de obicei mai profundă sau bazată pe o serie de substanțe cu acțiune blocantă multifocală a sistemului nervos central și vegetativ, cu scopul de a reduce sau chiar suprima reacția organismului homeoterm la frig, pentru hipoter-

Scanned with OKEN Scanner

mia profundă indusă cu ajutorul circulaţiei extracorporeale, părerile sînt împărţite.

Într-adevăr în cazul tuturor celorlalte metode de răcire, scăderea temperaturii este lentă (45—120—180 minute) şi nu poate atinge niciodată, în condiţii de securitate, limita sub care încetează activitatea sistemului nervos şi, deci, şi reacţia la frig. Aceste fapte fac ca în cazul cînd anestezia este insuficientă organismul să dezvolte reacţia de termoreglare cu creştere a termogenezei musculare (cu şi fără frison) şi diminuarea termolizei cu vasoconstricţie generalizată. Aceste fenomene fac ca răcirea să fie încetinită, epuizează rezervele organismului şi creează o serie de consecinţe metabolice (hipoxidoză, acidoză etc.), care îngreuiază evoluţia pre- şi mai ales, postoperatorie, a pacienţilor şi favorizează apariţia de accidente şi incidente. În cursul răcirii cu ajutorul circulaţiei extracorporeale organismul atinge rapid şi în condiţii de debit circulator favorabil, temperatura limită de încetare a activităţii sistemului nervos (16—21°C) (22). În această situaţie, reacţia la frig, care se produce dacă anestezia nu este suficientă, este de scurtă durată şi nu poate avea, teoretic cel puţin, consecinţe metabolice grave, ceea ce a permis autorilor care au utilizat în hipotermie profundă anestezia superficială după indicaţiile de anestezie din circulaţia extracorporeală în normotermie (13), (16), (20), să obţină totuşi rezultate clinice favorabile (1), (7), (9). Alţi autori însă (3), (6) recunosc necesitatea unei anestezii profunde sau a neuroplegiei.

Lucrarea de faţă are scopul de a determina experimental modul cel mai favorabil de anestezie pentru hipotermia profundă, precum şi de a urmări variaţiile echilibrului anion-cation produse în cursul fazelor de răcire şi încălzire.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au utilizat un număr de 52 de cîini, dintre care 15 au fost perfuzaţi cu o maşină inimă-plămîn artificial PEMCO, cu pompe DeBakey şi oxigenator cu discuri, iar 37 cu o maşină Toury cu pompe DeBakey şi oxigenator cu discuri. Toţi au fost răciţi rapid în 20—30 minute (prin trecerea sîngelui din linia arterială printr-un schimbător de căldură) pînă la temperatura esofagiană de 6—8°C şi apoi, după o perioadă variind între 45 şi 90 minute de stop circulator complet, reîncălziţi rapid pînă la 35—37°C.

În cursul acestor operaţiuni, s-au urmărit următoarele date:

a) tensiunea arterială, măsurată prin canulare directă a unei artere femurale;

b) electroencefalograma, înregistrată la un electroencefalograf VEB (k) cu opt canale;

c) oximetria fotoelectrică la limba animalului, efectuată cu ajutorul unui oximetru universal Atlas;

d) oximetria fotoelectrică la cuvă, în sîngele arterial şi venos, efectuată cu acelaşi aparat;

e) pH-ul sanguin, măsurat cu un pH-metru LP 5 şi, la ultimele cazuri, cu un micro-echipament Astrup.

Măsurarea pH-ului la temperaturi scăzute necesită o serie de calcule de corecţie, datorită influenţei pe care temperatura o are asupra factorului pK din formula lui Henderson-Hasselbach (1).

$$(1) \qquad pH = pK + \log \frac{B^+ + CO_3H^-}{H^+ \quad CO_3H^-}$$

Scanned with OKEN Scanner

Acest factor (pK), care la 37°C este 6,10, creşte odată cu temperatura Pe de altă parte pCO_2 şi, deci H^+ CO_3H^- din această formulă, creşte şi el prin creşterea solubilităţii CO_2, ceea ce compensează, dar numai parţial, creşterea factorului pK. Tendinţa generală este de creştere a pH-ului odată cu scăderea temperaturii.

Pentru a ocoli calculele de corecţie, Astrup propune măsurarea pH-ului la temperatura constantă de 37°C, eliminînd astfel erorile date de variaţiile de temperatură.

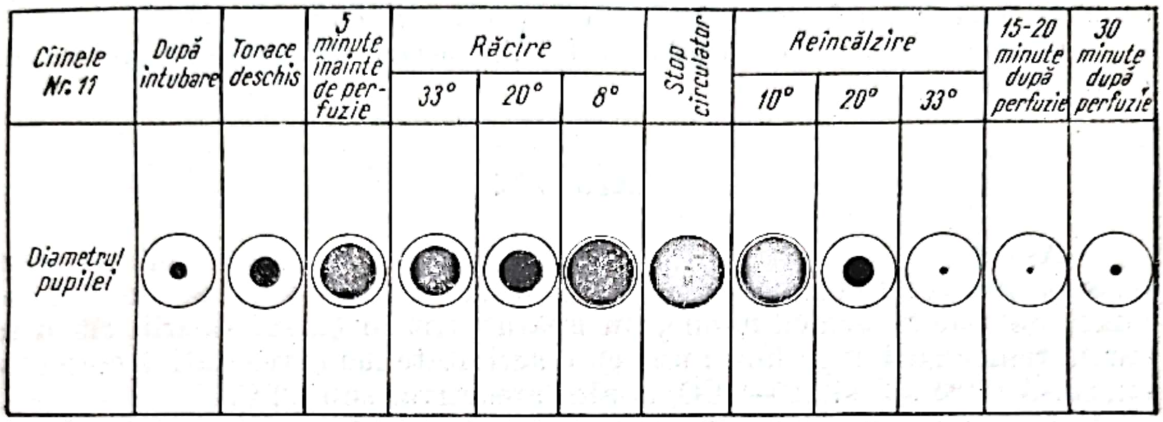


Fig. 1. — Evoluţia fantei pupilare în cursul anesteziei pentru hipotermie profundă.

f) bicarbonatul standard a fost dozat după metoda manometrică Van Slyke, iar la ultimele cazuri a fost dedus prin metoda Astrup, după determinarea pH-ului sîngelui arterial (echilibrat cu 4 % şi 8 % CO_2 în oxigen) şi raportarea datelor la nomograma construită de autor;

g) pCO_2 a fost dedus din valorile pH-ului şi ale bicarbonatului, după nomogramele Singer-Hastings sau Astrup;

h) procentele de CO_2 în gazele intrate şi ieşite din oxigenator au fost măsurate cu ajutorul unui capnograf.

i) oxitensiometria (pO_2) în muşchi s-a efectuat cu ajutorul unor electrozi de platină, impolarizabili, introduşi în ţesut.

Studiul complex al modificărilor hemodinamice din cursul hipotermiei profunde, pe care se bazează în mare parte şi concluziile trase asupra anesteziei, este expus pe larg în altă parte (16).

Ciinii răciţi cu pompa PEMCO, ca şi patru din ciinii răciţi cu pompa Toury, au fost anesteziaţi superficial.

După premedicaţie cu morfină (10 mg/kg) şi prometazină (1,5 mg/kg), narcoza s-a indus cu hexobarbital (20—30 mg/kg) şi succinilcolină (5 mg/kg).

Ceilalţi ciini au primit, după o premedicaţie identică, în afară de barbituric şi succinilcolină şi o doză de eter etilic, adîncindu-se narcoza pînă la faza III/gradul 3—4 sau faza IV. La aceste cazuri, după trecerea pe circulaţie extracorporeală, administrarea eterului s-a suprimat, permiţîndu-se superficializarea anesteziei.

La un număr de şase animale s-a administrat eter în amestecul gazos ce alimenta oxigenatorul, pentru a adînci anestezia şi în cursul reîncălzirii.

Dispunem astfel de un număr de 19 ciini, cărora li s-a administrat anestezie superficială şi de 33 de ciini, cărora li s-a administrat anestezie profundă cu eter.

La aceştia din urmă evoluţia deschiderii pupilelor (fig. 1) arată modificările de profunzime ale anesteziei.

Scanned with OKEN Scanner

Respiraţia spontană a animalelor a fost suprimată imediat după inducţia anesteziei şi s-a menţinut o respiraţie controlată cu presiune alternativă, condusă manual cu ajutorul unui burduf.

Nu s-a urmărit în mod special o hiperventilare, ceea ce a făcut ca pînă la instalarea circulaţiei extracorporeale pCO_2 să se menţină în limite normale (în fig. 2 punctele 1 corespund unei pCO_2 de aproximativ 37 mm Hg). Atitudinea noastră a fost justificată de considerentul că CO_2 va fi suficient eliminat prin oxigenatorul maşinii de circulaţie extracorporeală, fapt confirmat de evoluţia ulterioară a curbelor echilibrului anion-cation (fig. 2).

În cursul by-pass-ului cardio-pulmonar total, plămînii au fost ventilaţi cu aer odată la cîteva minute.

REZULTATE

Aşa cum s-a arătat şi în alte lucrări (10), (16), (19), la cîinii cu anestezie profundă cu eter, constituind majoritatea celor examinaţi de noi din punct de vedere hemodinamic, au apărut atît în cursul răcirii, cît şi în cursul reîncălzirii două faze : una cu reactivitate neurovegetativă crescută, cuprinsă între 36° şi 22—24°C, şi alta areactivă, sub 22°C.

La cîinii cu anestezie superficială faza reactivă s-a manifestat puternic atît la răcire, cît şi la reîncălzire, prin cianoza limbii şi uneori frison pe o tensiune normală sau chiar crescută în cursul circulaţiei extracorporeale. Sub 22°C aceste fenomene au cedat şi au reapărut de-abia în cursul reîncălzirii, ducînd după terminarea experimentului la instalarea unei stări de şoc.

La cîinii cu anestezie profundă, faza reactivă din cursul răcirii nu s-a mai produs, şi, aşa cum au arătat datele de hemodinamică, a fost înlocuită cu vasodilataţie periferică, obiectivată prin scăderea rezistenţelor şi în special prin menţinerea sau chiar creşterea pO_2 (fig. 3).

În timpul opririi circulaţiei extracorporeale în hipotermie profundă, pO_2 din muşchi a scăzut mult, pentru a creşte după reîncălzirea organismului pînă la 22—24°C, cînd a apărut din nou faza reactivă.

Spre deosebire de faza reactivă a perioadei de răcire, în această fază anestezia fiind superficială, se produc o serie de fenomene complexe, determinate de reacţia organismului la frig (4), (7) : vasoconstricţie periferică şi vasodilataţie la nivelul cordului şi creierului, creşterea rezistenţelor periferice, scăderea pO_2 muscular, toate acestea arătînd instalarea unei centralizări a circulaţiei. Această reacţie duce la şoc şi moarte dacă nu este jugulată.

Pendiomid-ul, şi probabil alte simpaticolitice, suprimă fenomenele vasculare determinate de această reacţie (fig. 3).

Valorile oxitensiometriei musculare sînt foarte sensibile (15) şi indică fidel variaţiile de perfuzie ale muşchiului, în timp ce curba oximetriei fotoelectrice la limbă, fiind supusă unei serii întregi de factori de eroare, nu pare a da indicaţii valabile în condiţiile hipotermiei profunde.

Astfel, curba medie a oximetriei a arătat o scădere continuă şi mult mai intensă decît s-a presupus, scădere care nu este în corelaţie cu curba de oxitensiometrie (fig. 4). Curba temperaturii musculare este un element suplimentar, care indică apariţia vasoconstricţiei în acest teritoriu. Astfel,

Scanned with OKEN Scanner

la reîncălzire temperatura esofagiană şi musculară merg paralel, pînă în jur de 22°C cînd în ţesutul muscular se produce o întîrziere foarte mare faţă de esofag şi chiar faţă de alte ţesuturi.

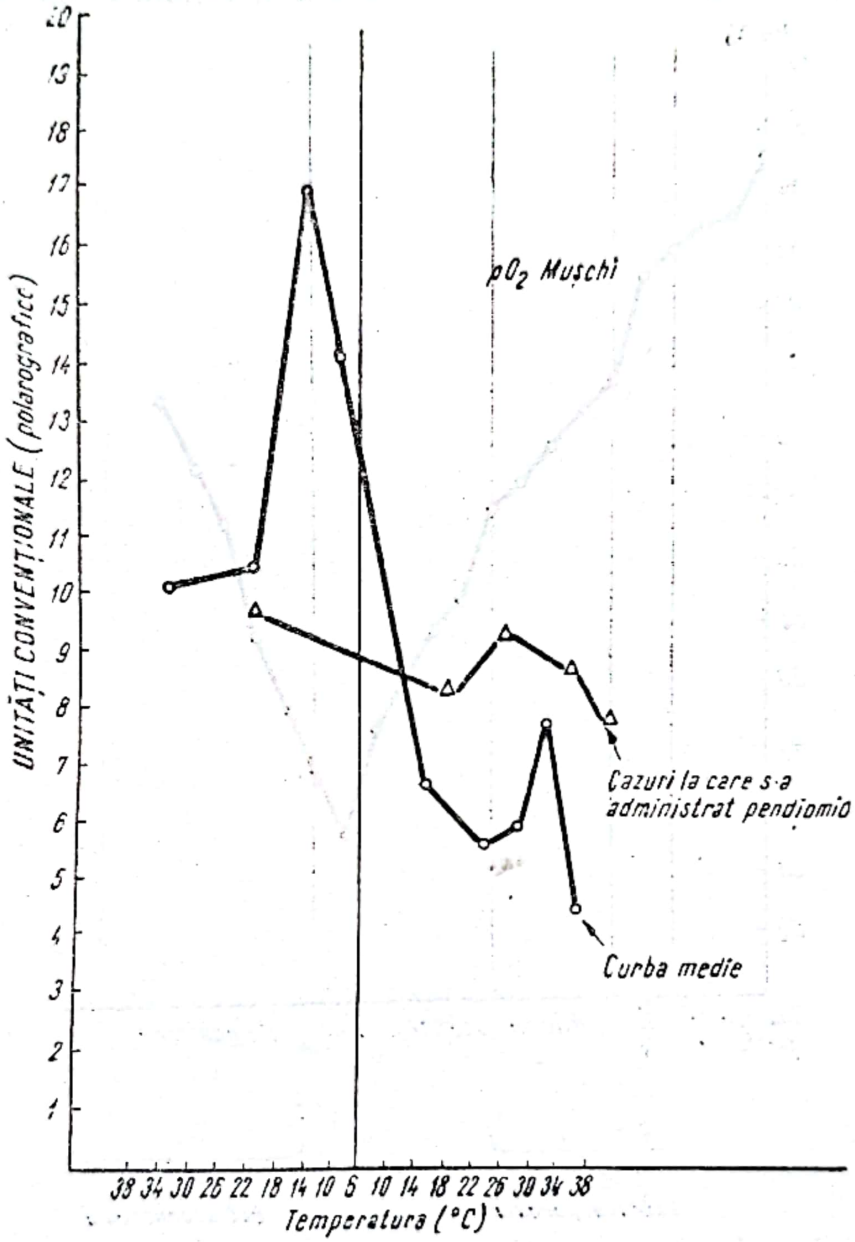


Fig. 3. — Influenţa deconexiunii ganglionare asupra pO_2 din muşchi în cursul hipotermiei profunde.

Valorile pH-ului, ale bicarbonatului standard şi ale pCO_2 au fost urmărite la 8 animale, la care s-a adăugat jetului de gaz, ce ventila oxigenatorul, CO_2 în proporţie de 2% şi la 29 de animale la care nu s-a administrat CO_2. Pe diagrama Singer-Hastings (fig. 2), comportarea acestor valori a arătat întotdeauna o scădere a cifrelor bicarbonatului standard, fenomen constant în cursul circulaţiei extracorporeale, atît în normo- cît şi în

hipotermie (16), (17). Scăderea pH-ului a fost moderată la cazurile la care nu s-a administrat CO_2 și foarte mare la acelea care au primit CO_2. Acestea au arătat în mod evident și o valoare mai mare a pCO_2. La cazurile fără administrare de CO_2, a apărut, deci, o acidoză metabolică, parțial compen-

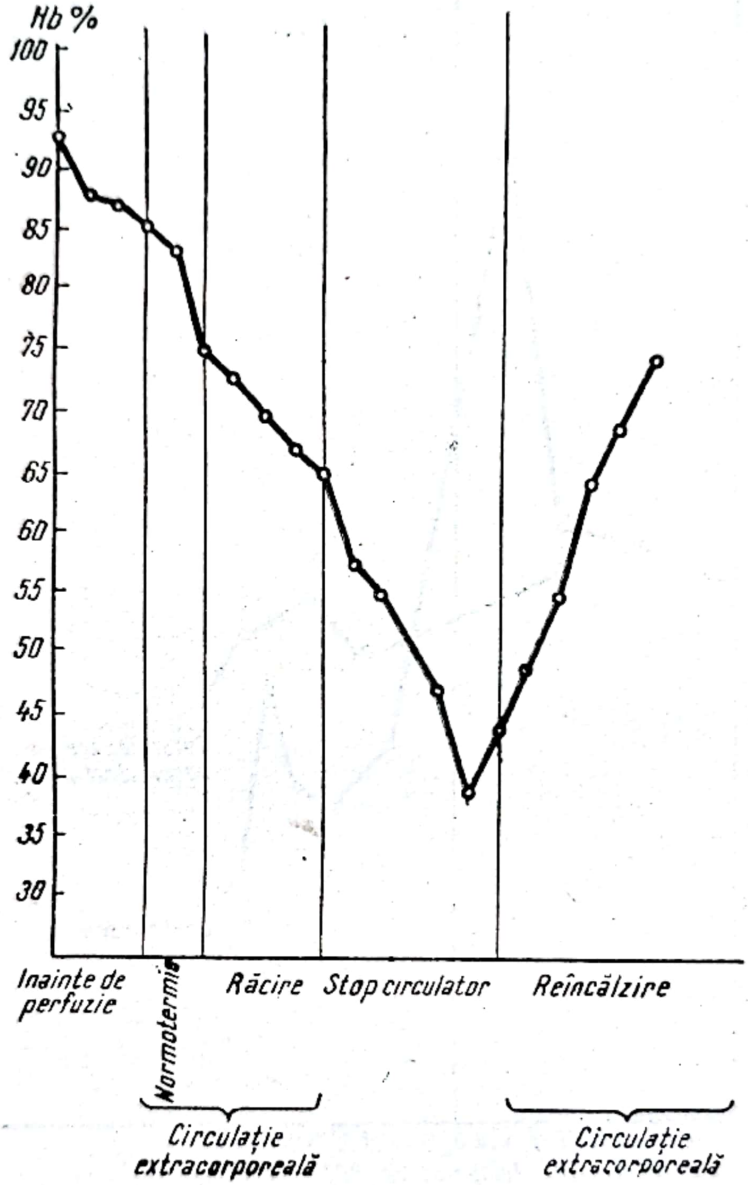


Fig. 4. — Curba medie a datelor oximetrice înregistrate la limbă.

sată prin scăderea pCO_2, în timp ce la cele cărora li s-a administrat CO_2 acidoza metabolică nu a fost compensată și pH-ul a scăzut mai mult.

Prin urmărirea concentrației procentuale a CO_2 în gazele de la intrarea și ieșirea din oxigenator am putut constata, în medie generală, o scădere a eliminării de CO_2, atît în normotermie, cît mai ales odată cu începutul răcirii, eliminarea de CO_2, atingînd practic cifra 0 la temperatura de 6—9°C în esofag (fig. 5). Eliminarea CO_2 a început să crească progresiv cu încălzirea.

La animalele care au primit CO_2 2% s-a produs o fixare a acestui gaz în cursul răcirii, fixare care a fost cu atît mai intensă cu cît temperatura a fost mai joasă (fig. 5).

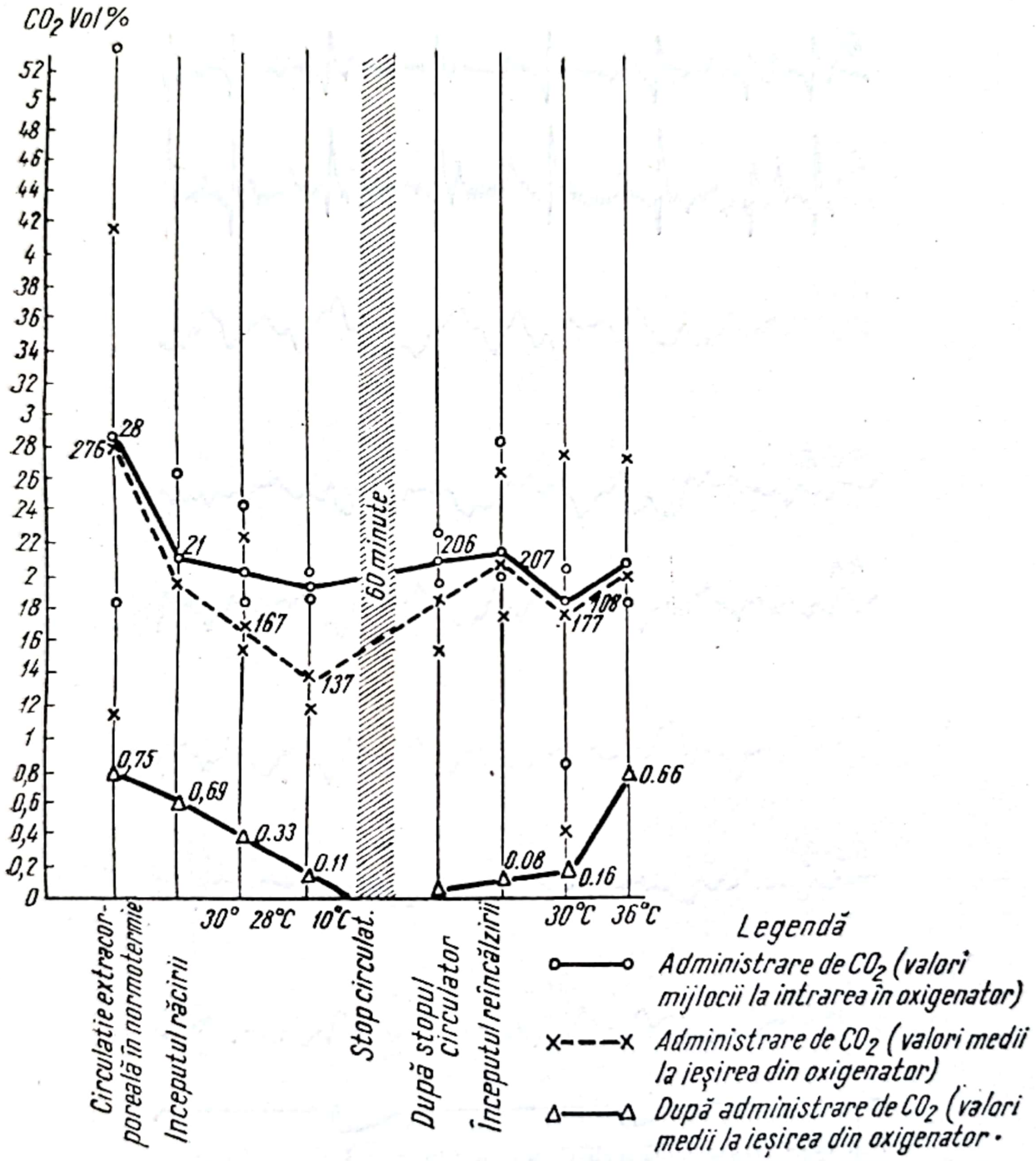


Fig. 5. — Curba de evoluție a volumelor de CO_2 sanguin în cursul hipotermiei profunde.

La animalele anesteziate profund evoluția pupilelor (fig. 1) a urmat modificările de profunzime ale anesteziei : *a*) anestezie profundă înainte de circulația extracorporeală, *b*) anestezie superficializată după instituirea circulației extracorporeale, *c*) midriază maximă în hipotermie

profundă și *d*) revenire la anestezie superficială (mioză) spre temperatura de 28—36°C.

Traseele EEG au arătat o concordanță cu semnele pupilare : anestezia profundă cu eter a fost marcată de un traseu cu unde lente delta-teta,

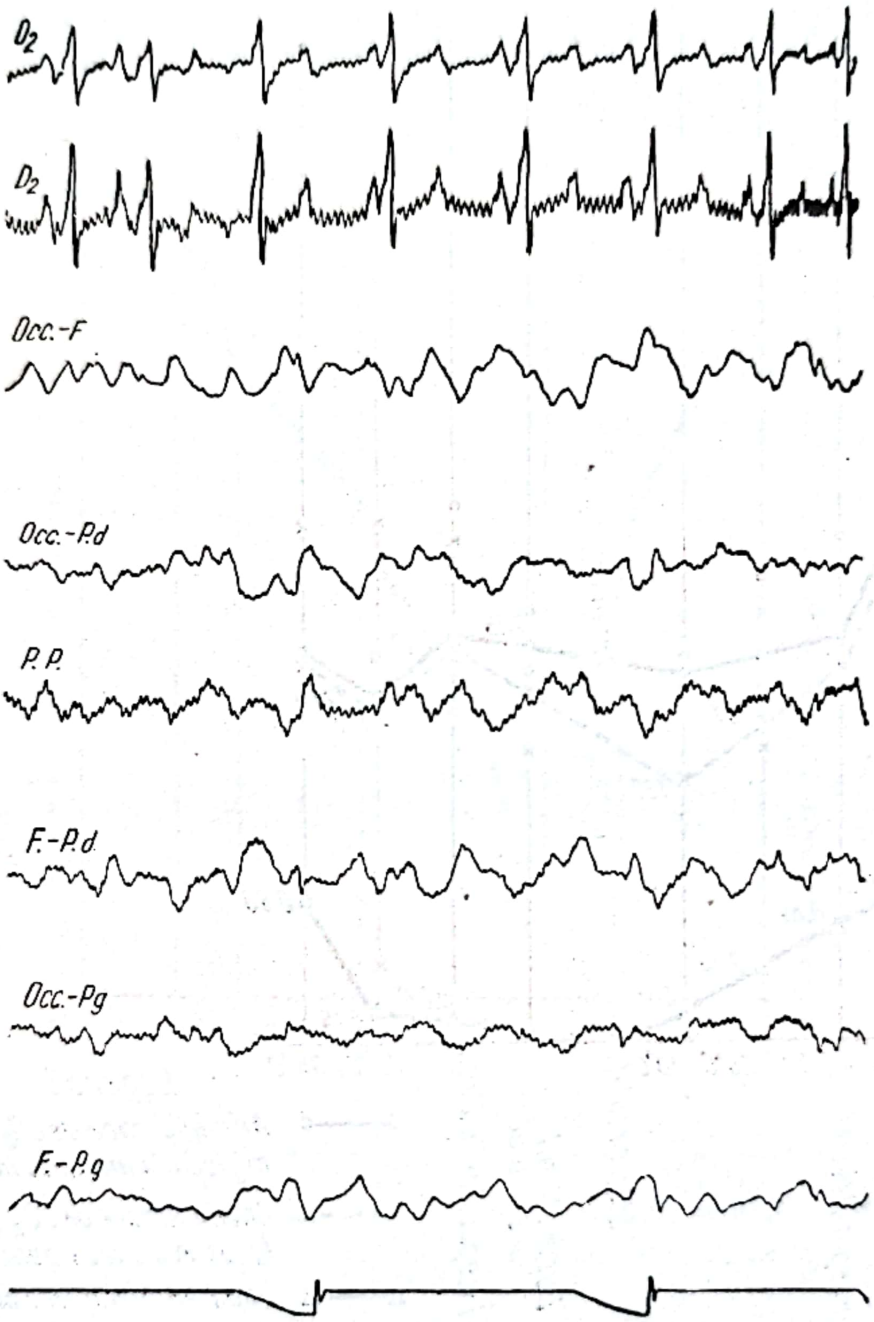


Fig. 6. — Trasee ECG și EEG obținute în cursul circulației extracorporeale în normotermie (experiența nr. 18).

uneori cu interferență a unui ritm rapid (fig. 6). Acest fapt a fost semnalat și de alți autori (11).

Superficializarea anesteziei (mioză) a fost tradusă în EEG prin apariția ritmurilor predominant rapide.

Scanned with OKEN Scanner

Superficializarea anesteziei, în urma eliminării anesteziculuiprin oxigenator, a coincis cu scăderea rapidă a temperaturii şi cu oprirea activităţii electrice cerebrale la 16—18°C, cînd midriaza a fost maximă. La reîncălzire, traseele EEG au fost dominate de ritmuri rapide, ce apar la temperaturi peste 30°C şi coincid cu instalarea unei mioze pupilare (14), 20).

Ritmuri lente pot apare uneori mai ales după oprirea circulaţiei extracorporeale în cursul unor perioade de hipotensiune (11). Această evoluţie a anesteziei, care se menţine foarte superficială la reîncălzire, este explicată de eliminarea continuă a eterului prin oxigenator.

DISCUŢII

Evoluţia clinică a animalelor, precum şi datele de laborator, ne permit să afirmăm că frigul chiar în condiţiile inducţiei hipotermiei cu ajutorul circulaţiei extracorporeale este un agent stressant pentru organism, atunci cînd anestezia este insuficientă. Fenomenele de reacţie apar la fel ca în hipotermia indusă prin răcire externă, arătînd că organismul se apără. Pentru suprimarea acestei reacţii este necesară, tot ca la hipotermie externă, fie o anestezie profundă, fie neuroplegia. Avînd experienţă în problema anesteziei pentru hipotermia moderată, am căutat să aplicăm acelaşi tip de anestezie şi la cazurile de hipotermie profundă. Astfel, anestezia cu eter etilic dusă pînă la faza III/3—4 sau gradul III—V Faulconer pe EEG, pare să fie suficientă pentru a împiedica dezvoltarea reacţiei la frig, care prin multitudinea tulburărilor pe care le dezlănţuie duce la şoc.

Nu putem spune care ar fi valoarea unei medicaţii neuroplegice în combaterea acestei reacţii, dar credem că utilizarea lor ar trebui restrînsă în special pentru faza postoperatorie. În schimb substanţele ganglioplegice simpaticolitice par, după datele pe care le-am obţinut, să aibă o influenţă favorabilă. Considerăm că anestezia cu barbiturice şi relaxante este insuficientă şi numai asociaţia ei cu medicaţie ganglio- sau neuroplegică poate suprima reacţia la frig. Anestezia profundă, cu un agent volatil, eter etilic sau, poate, fluothane, ni se pare mai indicată, căci reuşeşte să suprime reacţia la frig şi este foarte maniabilă. Această anestezie trebuie să fie suficientă, atît în faza reactivă din timpul răcirii, cît şi în cea din cursul reîncălzirii, de unde reiese necesitatea administrării de anestezic în oxigenator cînd temperatura trece de 22°C. Eliminarea anesteziculuiprin oxigenator nu are consecinţe defavorabile în timpul răcirii sau reîncălzirii sub nivelul termic de 22—24°C.

Răcirea, ca şi încălzirea rapidă, ni se par condiţii esenţiale pentru reducerea duratei fazei de reacţie.

În ceea ce priveşte modificările echilibrului anion-cation, ele au fost dominate de prezenţa unei acidoze metabolice, (fig. 2 şi fig. 7), acidoză care se găsea mult mai aproape de compensare la cazurile la care nu s-a administrat CO_2 în oxigenatorul aparatului de circulaţie extracorporeală (11).

De altfel, valoarea creşterii pCO_2 şi a scăderii concomitente a pH-ului (prin administrare de CO_2 în oxigenator) în producerea unei vasodilataţii cerebrale (8), (20) şi periferice a apărut foarte relativă în condiţiile noastre.

Scanned with OKEN Scanner

Consumul de CO_2 care se produce în timpul răcirii, se explică, probabil, prin creşterea solubilităţii acestui gaz în lichide odată cu scăderea temperaturii.

Corectarea variaţiilor echilibrului anion-cation nu pare a fi indicată în perioada peroperatorie, iar postoperator este necesară numai atunci cînd există o tendinţă netă de decompensare şi scădere a pH-ului sanguin.

Concluziile obţinute pe seria experimentală s-au confirmat din toate punctele de vedere în cazurile clinice.

Astfel, utilizînd în cursul inducţiei hipotermiei o anestezie profundă cu eter am înlăturat constant reacţia la frig a organismului, fapt evidenţiat clinic sau cu ajutorul ECG (curbele ECG prezintă atunci cînd apare frisonul un aspect specific).

Nu am putut trage clinic nici o concluzie asupra unei eventuale existenţe a termogenezei musculare crescute fără frison. Nu am observat semne de vasoconstricţie periferică care ar fi putut să traducă apariţia reacţiei la frig, nici la răcire, nici la reîncălzire.

Am putut completa tehnica de anestezie la om prin administrare de eter şi în faza de încălzire la temperatura de 22—25°C, datorită faptului că în toate cazurile clinice s-a utilizat canularea unică a atriului drept, spre deosebire de cazurile experimentale, unde s-a lucrat constant cu canule separate în cele două cave.

Acest lucru a permis ca o parte din întoarcerea venoasă să fie dirijată spre mica circulaţie şi a făcut posibilă astfel administrarea eterului pe calea pulmonară.

Tehnica de anestezie la om, pe care o propunem în urma experienţelor noastre, este următoarea :

1. *Premedicaţie* la ora H—1 cu dolantin (2 mg/kg), sandosten (2mg/kg), pantesin (3—5 mg/kg).

2. *Inducţie* la copii cu pentobarbital (15—30 mg/kg) şi hialuronidază intramuscular, iar la adulţi cu pentobarbital intravenos.

3. *Intubaţia* sub succinilcolină intramuscular la copii şi intravenos la adulţi. Uneori la copii se adaugă ciclopropan cu masca, înainte de intubaţie. Se trece apoi pe eter şi se aprofundează anestezia pînă la faza III/3—4 cu control EEG. Se instalează aparatura de control al ECG, al EEG, al presiunii arteriale, al temperaturii rectale, esofagiene şi timpanice, al oximetriei (la ureche), se montează cardiotahimetrul, ca şi 2 perfuzii venoase şi 1 conexiune pentru perfuzia arterială la sistemul de control al presiunii sanguine.

4. *Răcirea* se începe cu ajutorul saltelei refrigerente încă din momentul instalării acestor accesorii. În tot acest timp bolnavul este sub respiraţie controlată mecanic (Pulmomat sau Narkose-Spiromat). Controlul volumelor de CO_2 în aerul inspirat şi expirat s-a efectuat cu ajutorul unui carboximetru cu absorţie în spectrul infraroşu (capnograf).

5. După canularea atriului drept şi arterei femurale şi trecerea pe circulaţie extracorporeală *se suprimă administrarea eterului.*

Scanned with OKEN Scanner

6. *Plămînul este ventilat manual* din acest moment cu o frecvenţă de 1 la 2—3 minute cu un amestec de oxigen şi heliu. Această ventilaţie se menţine pînă la reîncălzirea bolnavului la 20—25°C, cînd se reîncepe ventilarea cu oxigen pur şi mici cantităţi de eter. După decanulare se trece pe respiraţie controlată, cu volum de gaz şi frecvenţă adecvate bolnavului.

De asemenea, datele noastre au demonstrat efectul administrării sau neadministrării de CO_2 în oxigenator. Astfel, curbele din figura 7 arată că printr-o scădere aproape paralelă a pCO_2 şi a bicarbonaţilor, pH-ul sanguin nu scade în cursul intervenţiei sub 7,30. De-abia în faza postoperatorie poate să apară o scădere mai importantă a pH-ului prin creşterea pCO_2 şi scăderea bicarbonaţilor, modificări asupra cărora nu insistăm în lucrarea de faţă. Aceste modificări se echilibrează de obicei spontan în cîteva ore.

Corectitudinea tehnicii aplicate este demonstrată şi de faptul că bolnavii se trezesc de obicei rapid şi nu fac reacţie hipertermică marcată. Numai într-un singur caz, la care s-a produs o supraîncărcare circulatorie (hipervolemie) şi edem cerebral, am observat o abatere de la observaţiile precedente.

Evoluţia generală a bolnavilor în perioada postoperatorie, atît clinic cît şi pe datele de laborator, ne face să conchidem că tehnica experimentată şi utilizată clinic reprezintă, probabil, una din căile corecte de rezolvare a acestei probleme.

BIBLIOGRAFIE

1. BARK J., Thorax Chirurgie, 1959, t. 7, nr. 12, p. 163.
2. BENAZON D., Anaesthesia, 1960, t. 15, nr. 2, p. 163.
3. BOUCHET N. DU, LAMBERT D., SPARIEN L. et D'ALLAINES F., Anesthésie, Analgésie et Réanimation, 1961, t. XVIII, nr. 1, p. 60.
4. BUSTER C. D., PREVENHOUSE B.C. a. MC CORKLE H.J., Surg. Forum, 1958, t. IX, p. 212.
5. CALLAGAN C., Arch. Surg., 1954, t. 68, p. 208.
6. CAILAR J. DU, Anesthésie, Analgésie et Réanimation, 1961, t. XVIII, nr. 1, p. 74.
7. COOPER K. E., Brit. Med. Bull., 1961, t. 7, nr. 1, p. 48.
8. DREW C. E., KEEN G. a. BENZON D. B., Lancet, 1959, t. I, p. 475.
9. DREW C. E. a. ANDERSON I. M., Lancet, 1959, t. I, p. 748.
10. DUBOST CH., BLONDEAU PH., WEISS M., LENFANT CL., PIWNICA A., LAURENT D. et SPOROVIERI L., Mém. Acad. Chirurg., 1960, t. 86, nr. 4—5, p. 146.
11. FAIRLEY H., Brit. Med. Bull, 1961, t. 17, nr. 1, p. 52.
12. HALLEY M. M., KREEMTSMA O. a. CREECH J. E., J. Thorac. Surg., 1958, t. 36, p. 506.
13. KEATS A. S., KUROSM YHOSHIO, TELFORD JANE et COOLEY A. D., Anesthésiologie, 1958, t. 19, nr. 4, p. 501.
14. LAURENT D. et SPOROVIERI L., Anesthésie, Analgésie et Réanimation, 1961, t. XVIII, p. 50.
15. LUMB M., Anaesthesia, 1960, t. 15, nr. 2, p. 163.
16. MARINESCU V., FOTIADE B., IONESCU M. şi DOICESCU R., *Consideraţii asupra modificărilor hemodinamice în circulaţia extracorporeală cu hipotermie profundă*, acest volum, p. 277.

17. MARTIN J. T., FAULCONER A. a. BICKFORD R. G., Anesthesiology, 1959, nr. 2033, p. 359.
18. MENDELSOHN D. a. MAC DONALD W., Anest. a. Analg., 1960, t. 39, nr. 2, p. 110.
19. MONTGOMERY H., Amer. J. Med., 1957, t. 23, p. 697.
20. PIERCE K. O. a. DABBS C. H., Surg. Forum, 1959, t. X, p. 595.
21. RITSERNA VAN ECK CR., Thorax Chirurgie, 1959, t. 2, nr. 7, p. 173.
22. SMITH R. M. a. ENGINEER E. M., Anest. a. Analg., 1960, t. 39, nr. 2, p. 104.
23. SUDA I., KOIZUMI L. a. MC. BROOKS CH., Amer. J. Physiol., 1957, t. 189, nr. 2, p. 373.
24. THOMAS L. M., GURDJIAN E. S. a. WEBSTER L. E., Surg. Forum, 1958, t. IX, p. 711.

Scanned with OKEN Scanner

XVI CRITERII DE ORIENTARE ÎN STABILIREA DURATEI STOPULUI CIRCULATOR COMPLET ÎN HIPOTERMIA PROFUNDĂ

Prof. Voinea Marinescu
Marian Ionescu
Bradu Fotiade
Emil Trandafirescu

Oprirea completă de lungă durată a circulației la temperaturi joase, fără alterații fiziologice grave, demonstrează posibilitatea menținerii vieții în aceste condiții. Durata permisă a stopului circulator complet, adică timpul maxim în care întreruperea circulației este urmată încă de restituția integrală a diferitelor sisteme funcționale, crește cu scăderea temperaturii organismului.

Explicarea și stabilirea duratei stopului circulator, fiziologic permisă la diferite nivele de temperatură, s-a încercat pînă în prezent prin determinarea consumului de oxigen global al organismului (1) , (2), (5). Criteriul nu apare suficient, în special în cazul hipotermiei profunde (6—8°C) în care realitatea experimentală și clinică arată posibilitatea prelungirii stopului circulator pînă la (sau chiar peste) 60 minute. Or, tocmai la acest nivel de temperatură se obține durata stopului circulator suficientă pentru nevoile chirurgicale.

Cercetările noastre încearcă să găsească determinările de laborator care să explice cel mai bine prelungirea duratei stopului circulator complet în hipotermia profundă la 60 de minute. Numai acele tipuri de determinări care oferă cea mai corectă explicație a acestui fenomen, practic demonstrat, pot fi adoptate ca criterii obiective de orientare în stabilirea științifică a duratei, fiziologic permisă, a stopului circulator complet la diferite nivele de temperatură a organismului.

Cercetările noastre compară din acest punct de vedere 3 tipuri de determinări de laborator : consumul de oxigen al țesutului cerebral stabilit *in vitro*, diferența arterio-venoasă de oxigen în circulația cerebrală și presiunea parțială a oxigenului în țesutul cerebral.

Scanned with OKEN Scanner

MATERIAL ŞI METODĂ

1. Ca o primă informare cantitativă privind consumul de oxigen al ţesutului cerebral, am efectuat o serie de 246 de determinări după metoda Warburg-Barcroft.

Creierul de cîine (34 de animale) recoltat la 36°C a fost broaiat în soluţie Ringer şi studiat în prezenţa aerului atmosferic timp de 30 minute la 11 nivele de temperatură (între 6° şi 38° C).

2. În altă serie, 9 cîini au fost perfuzaţi cu un aparat pompe-oxigenator şi un schimbător termic pînă ce temperatura a coborît la 6°C în esofag (8°C în creier). S-au prelevat probe de ţesut cerebral atît în momentul întreruperii circulaţiei cît şi după 60 minute de stop circulator complet pentru determinări de consum de oxigen (Warburg-Barcroft). Determinările, în număr de 36, s-au efectuat şi într-un caz şi în celălalt la 8°C pe broaiat în soluţie Ringer, în prezenţa aerului, timp de 30 minute.

3. Alţi 37 de cîini au fost perfuzaţi cu un aparat pompe-oxigenator şi un schimbător termic, cu debite egale cu debitul cardiac bazal, în tot timpul by-pass-ului cardio-pulmonar total. Temperatura a fost coborîtă pînă la 6°C în esofag. La acest nivel termic s-a suspendat circulaţia sanguină pentru 60 de minute, după care organismul a fost reîncălzit pînă la 36—38°C. La acest grup de animale nu s-au mai făcut determinări *in vitro* ale consumului de oxigen, dar s-au înregistrat continuu, în afară de alte constante, următoarele date: debitul jugular extern, temperatura esofagiană şi cerebrală, concentraţia în oxihemoglobină a sîngelui arterial şi venos jugular (spectrofotometric) şi presiunea parţială a oxigenului în creier (metoda polarografică cu electrozi deschişi). Pentru comparaţie, la acest grup de 37 animale, s-au efectuat aceleaşi determinări şi în cursul unui stop circulator de 5—6 minute în condiţii de normotermie înainte de inducerea hipotermiei şi în unele cazuri şi după reîncălzire).

REZULTATE

1. Determinările consumului de oxigen al ţesutului cerebral (fig. 1) ne-au dat la 37°C cifre (2,46 cm³ oxigen/100 g ţesut/min) care se situează sub nivelul datelor cunoscute din literatură (3,3 cm³ oxigen/100 g ţesut/min) (9), (12), (13), (14), (15), probabil în legătură şi cu faptul că probele au fost efectuate pe broaiat în soluţie Ringer, fără adăugarea vreunui substrat. Evoluţia curbei de consum în funcţie de temperatură arată evident, pe un mare număr de determinări, că la temperatura de 6°C creierul consumă încă 17,1 % din valoarea consumului de oxigen la 38°C.

2. Determinările de consum de oxigen, *in vitro*, pe ţesut cerebral prelevat la începutul stopului circulator (temperatura ţesutului cerebral fiind 8°C) arată în general valori asemănătoare cu cele găsite la acelaşi nivel termic în creierul prelevat la 37°C (fig. 2). După 60 minute de stop, creierul consumă însă o cantitate de oxigen cu 37,8% mai mare decît la începutul stopului, ceea ce ar însemna că consumul de oxigen al creierului în acest moment este de 23,6% din consumul aceluiaşi ţesut în condiţii de normotermie şi de circulaţie asigurată. De menţionat că aceste ultime determinări au fost efectuate tot la 8°C, astfel încît creşterea consumului de oxigen nu poate fi atribuită creşterii temperaturii ţesutului cerebral.

Scanned with OKEN Scanner

3. Pe seria de animale la care s-a produs un stop circulator de 60 minute la temperatura de 6°C, debitul de perfuzie fiind constant, am obținut următoarele date :

a) Debitul venei jugulare externe a scăzut în timpul răcirii (cu 40% față de cifrele inițiale) și a revenit în timpul încălzirii

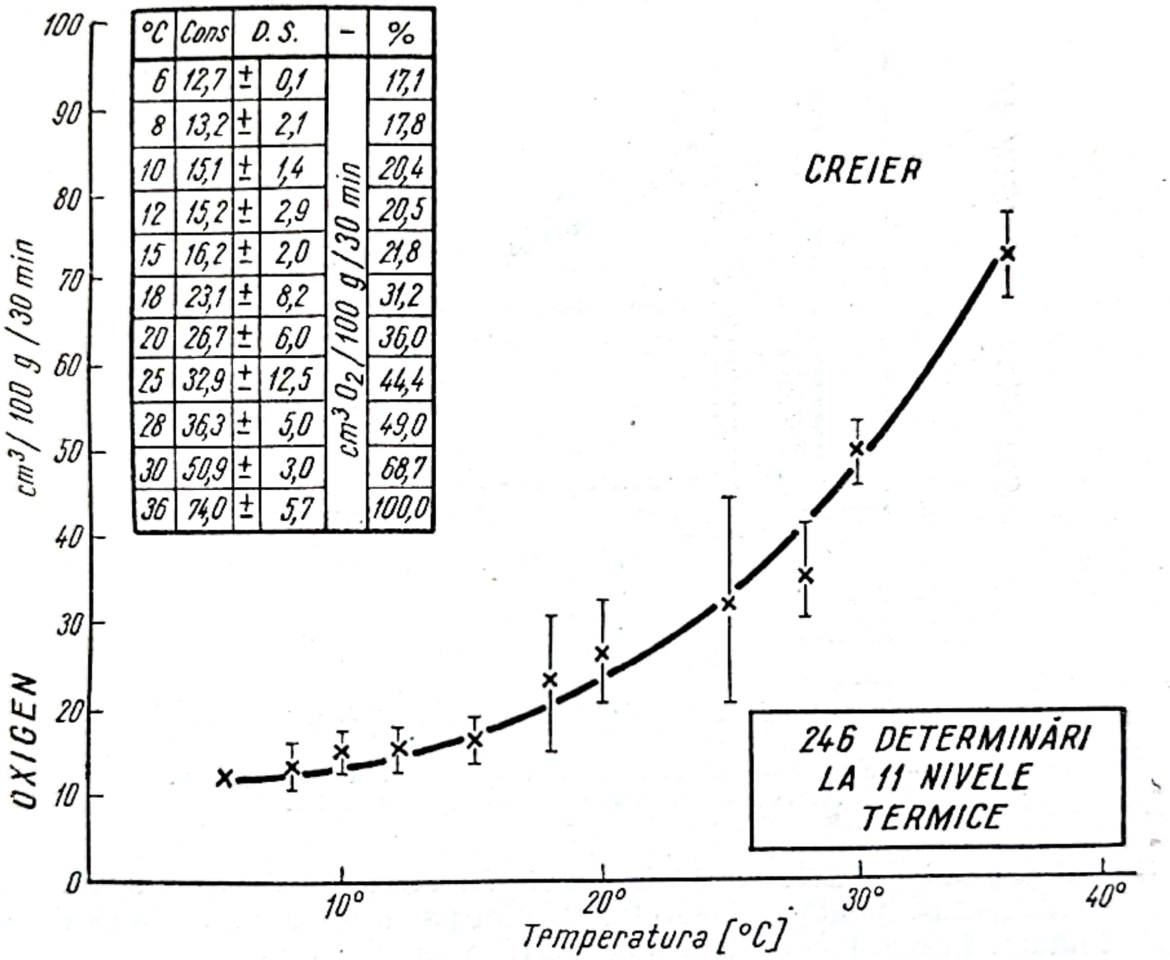


Fig. 1. — Consumul de oxigen al creierului la diverse temperaturi (*in vitro*).

a cifra de la începutul perfuziei, depășind-o ulterior cu încă 46%;

b) Temperatura cerebrală a evoluat paralel cu temperatura esofagiană, însă tot timpul s-a situat la 1,5 — 2,5°C deasupra acesteia. În timpul stopului circulator (60 minute) creierul s-a încălzit cu 4—5°C;

c) Oxihemoglobina în sîngele arterial a fost tot timpul 94—97%; oxihemoglobina în sîngele jugular (fig. 2) a fost în medie 72 % la începutul perfuziei (25 de minute înainte de oprirea circulației), 94 % la început și 83 % la sfîrșitul stopului circulator de 60 de minute și 78% la sfîrșitul experimentului (35—40 minute după reluarea perfuziei).

Scanned with OKEN Scanner

La aceleași animale, în condiții de normotermie, oxihemoglobina sîngelui jugular, înainte și după producerea stopului circulator complet de 5—6 minute, a fost în medie de 74 %, respectiv 70%.

d) Măsurarea pO_2 în cortexul cerebral cu electrozi de platină (plasați la distanță de vasele sanguine vizibile cu ochiul liber) a arătat că în

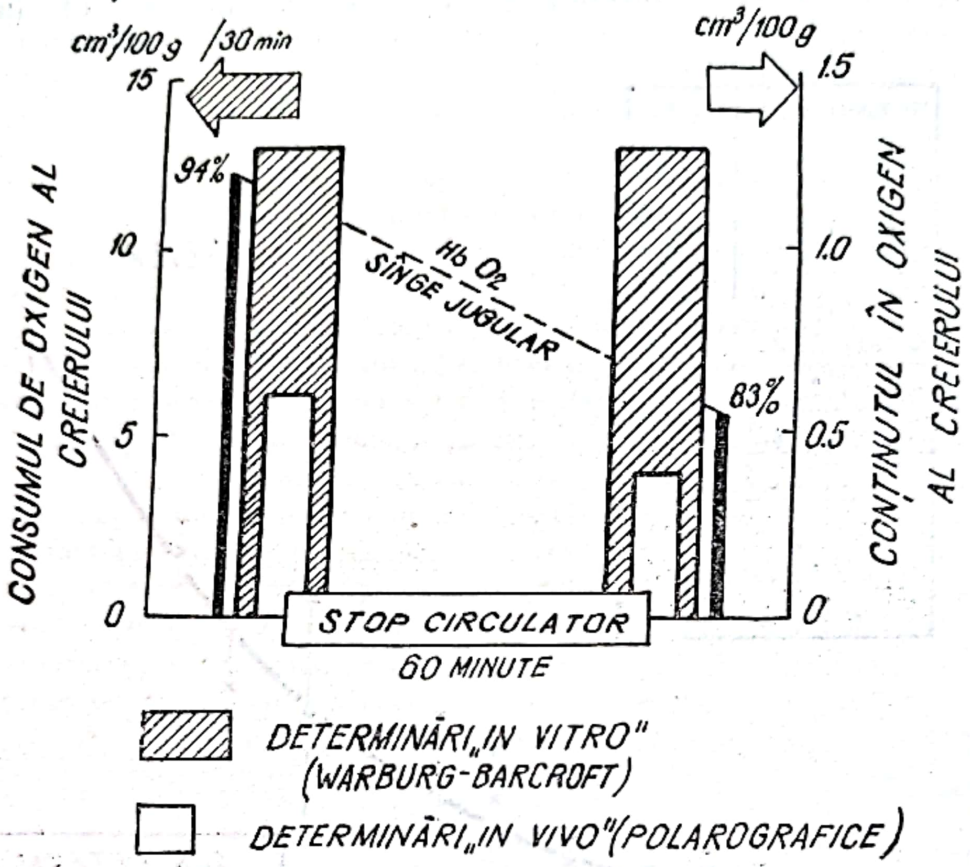


Fig. 2. — Valoarea de interpretare a diferite metode de explorare a rezervei și consumului de oxigen din creier.

timpul stopului circulator de 60 de minute (fig. 3) pO_2 coboară puțin în primele 15 minute pentru a se stabiliza apoi pe tot restul timpului de 45 de minute. Cifrele medii au fost de 119 mm Hg (117—122 mm Hg) la începutul stopului și 72 mm Hg (54 — 90 mm Hg) la sfîrșitul stopului.

Măsurarea pO_2 în creier în aceleași locuri de implantare și cu aceiași electrozi, în timpul stopului circulator de 6 minute la temperatura de 37—38°C a avut următoarea evoluție : pO_2 a coborît puțin în primul minut pentru a se stabiliza apoi pe tot restul stopului (4—5 minute). La începutul stopului valoarea medie a pO_2 a fost de 117 mm Hg (106—128 mm Hg) iar la sfîrșitul celor 5—6 minute de stop de 94 mm Hg (82—106 mm Hg).

DISCUȚII

I. Rezultatele obținute din aceste cercetări arată că determinarea prin metoda Warburg-Barcroft a consumului de oxigen de către țesutul cerebral nu poate constitui un criteriu de orientare în ceea ce privește

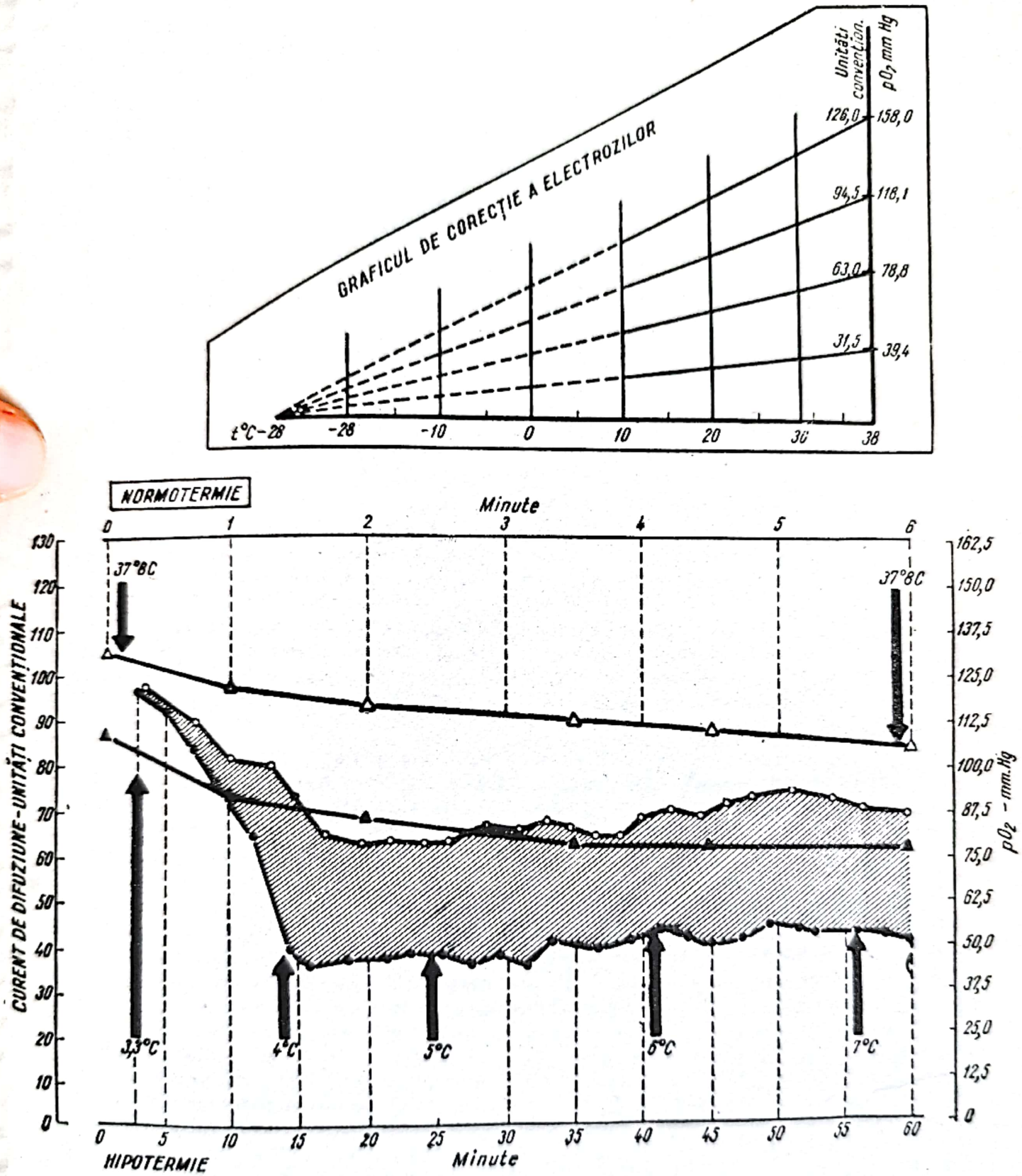


Fig. 3, — Evoluția pO_2 în timpul stopului circulator complet, în normotermie (6 minute) și hipotermie profundă (60 minute). Metoda polarografică.

Scanned with OKEN Scanner

durata permisă fiziologic a stopului circulator în hipotermia profundă. În adevăr la 6—8°C, 100 g creier conţine la un moment dat aproximativ 1,69 cm³ oxigen (determinare polarografică), oxihemoglobina sîngelui arterial fiind 98%, iar a celui venos jugular de 94 %. La această temperatură, cele 100 g creier consumă 0,42 cm³ oxigen/min (determinări *in vitro*). Depozitele de oxigen ale ţesutului cerebral nu ar permite după aceste date decît un stop circulator de maximum 4 minute, ceea ce contravine evidenţei experimentale.

De altfel chiar în condiţii de normotermie (38°C) există discrepanţă între datele privind rezervele de oxigen ale creierului (1,69 cm³/100 g ţesut cerebral la o saturaţie de oxihemoglobină a sîngelui arterial de 98% şi a sîngelui venos jugular de 74 %) şi consumul de oxigen (2,46 cm³ oxigen/100 g ţesut/minut), care teoretic nu ar trebui să permită un stop circulator mai mare de 40 s, pe de o parte, şi evidenţa experimentală care arată posibilitatea redresării animalului după un stop circulator de 3—4 minute, pe de altă parte. La concluzii similare, dar la durate chiar mai mici, ajunge Kety (9), care, calculînd rezerva de oxigen a creierului (vase sanguine şi ţesut cerebral), găseşte că oxigenul existent este suficient pentru un stop circulator de numai 10 secunde.

Dimpotrivă, determinarea concentraţiei de oxihemoglobină în sîngele arterial şi jugular şi a presiunii parţiale a O_2 în ţesutul cerebral, înainte şi la capătul celor 60 de minute de stop circulator la temperatura de 6° — 8°C, justifică datele clinice care arată posibilitatea redresării totale a animalului după o perioadă atît de lungă de întrerupere a circulaţiei la această temperatură. Pentru acest motiv, cele două metode de cercetare (diferenţa de oxigenare arterio-venoasă cerebrală şi mai ales, polarografia în ţesut), reprezintă criterii valoroase experimentale de estimare a duratei maxime de stop circulator complet la un nivel termic dat.

II. Pe de altă parte rezultatele obţinute prin cercetările de mai sus, aduc, alături de observaţia clinică a animalului de experienţă, documente chimice care arată că după întreruperea circulaţiei creierului timp de 60 de minute la 6 — 8°C, activitatea metabolică a acestui ţesut se reia în condiţii practic normale. O astfel de întrerupere a circulaţiei se motivează, aşadar, şi pe baze metabolice. Deşi o întrerupere a circulaţiei timp de 60 minute este rareori necesară pentru actul chirurgical, coborîrea temperaturii la 6 — 8°C este totuşi justificată, pentru că se trece astfel sub limita pragului de 12°C la care metabolismul cardiac pare a se plasa în condiţiile cele mai favorabile [1]). Cum în timpul stopului circulator de 60 de minute temperatura organelor centrale creşte cu aproximativ 3 — 5°C, asigurarea temperaturii de 6 — 8°C la începutul stopului circulator evită trecerea peste 12°C la sfîrşitul acestuia. Pe de altă parte cercetări personale privind metabolismul periferic ne-au arătat că un stop circulator de 60 de minute la 6° C nu comportă riscuri din partea metaboliţilor intermediari din periferie [2]).

[1]) E. Păuşescu, B. Fotiade, L. Ionescu şi P. Nazarian: date personale.
[2]) M. Ionescu, B. Fotiade, E. Păuşescu, L. Ionescu şi R. Florescu: date personale.

Scanned with OKEN Scanner

III. În fine rezultatele obţinute în cercetarea prezentată, coroborate cu unele date din literatură, comportă o serie de implicaţii teoretice de deosebită valoare în ceea ce priveşte metabolismul cerebral în condiţii de hipoxie, eventual asociată cu hipotermie. Aşa cum s-a arătat, depozitele de oxigen ale creierului sînt insuficiente pentru a permite desfăşurarea activităţii metabolice a celulelor nervoase pe toată durata stopului circulator atît la 38°C cît şi la 6—8°C. Modificarea ritmului de utilizare al oxigenului tisular, evidenţiată prin polarografia în ţesut şi diferenţa arterio-venoasă cerebrală a oxihemoglobinei în timpul stopului circulator, sugerează probabila trecere a metabolismului cerebral de la procese oxidative la procese energoformatoare, care se desfăşoară cel puţin pentru un timp, fie în condiţii de anaerobioză, fie în condiţii de utilizare mult mai rentabilă a oxigenului. O astfel de interpretare este susţinută de o serie de date din literatură care arată că:

a) respiraţia ţesutului cerebral scade în anestezia profundă la jumătate din valorile normale, fără a produce tulburări neurologice (16);

b) timpul limită de supravieţuire a creierului în stop circulator la 37°C este de 3—4 minute (17);

c) stopul circulator de 10 minute nu produce nici o tulburare evidentă la animalele tratate cu doze mari de heparină (3), fenomen care are o corespondenţă clinică practică binecunoscută;

d) la schizofrenici, în coma insulinică profundă, consumul de oxigen (în creier) scade cu 45 %, iar consumul de glucoză cu 83 %, fenomenul fiind reversibil (10);

e) în condiţia by-pass-ului cardio-pulmonar total, în normotermie, consumul de oxigen al creierului scade cu 45 % (8);

f) limita la care apar modificări ale activităţii electrice a creierului se găseşte dincolo de 55—65% oxihemoglobină şi 35 mm Hg pO_2 în arteră şi 28—42 % oxihemoglobină şi 25 mm Hg pO_2 în venă (6), (7);

g) în condiţii de hipotermie moderată, cîinii pot respira azot 100 % timp de 25 minute fără modificări în traseul electroencefalografic (11).

Datele obţinute de cercetările noastre ne arată că presiunea parţială la care se afla oxigenul în creier la sfîrşitul stopului, atît în normotermie, cît şi în hipotermie, este destul de mare pentru a permite prelungirea duratei stopului, dacă fenomenul ar depinde exclusiv de rezervele de oxigen (echipamentul enzimatic al celulei nervoase poate extrage oxigenul dizolvat chiar şi la concentraţii de 0,005 mM.) (4).

Toate aceste fapte limitează valoarea absolută a criteriilor de apreciere a duratei permise a stopului circulator, bazate pe studiul consumului şi nevoilor de oxigen cerebral, lăsîndu-le doar valoarea de criterii de orientare. Pe de altă parte ele pun sub semn de întrebare clasica sensibilitate a celulei nervoase la anoxie (cel puţin ca efect direct al lipsei de oxigen) şi lasă să se întrevadă posibilitatea metabolismului cerebral de a vira spre procese chimice capabile să utilizeze mai economicos oxigenul, sau să se priveze pentru o perioadă de timp de acesta.

Glicoliza anaerobă, sursa de energie generată de acidul glutamic, de proteine, lipide, acizi nucleici şi alţi componenţi insolubili, pe de o

Scanned with OKEN Scanner

parte, şi perturbaţiile în difuziunea sau utilizarea oxigenului în ţesuturi, pe de altă parte, ar putea constitui ipoteze în explicarea acestor fapte, a căror verificare se proiectează probabil în viitor.

CONCLUZII

În concluziile cercetării prezente, se poate reţine că :

1. Există documente clinice şi metabolice care arată că la 6 — 8°C circulaţia sanguină poate fi întreruptă la cîine timp de 60 de minute în deplină securitate. Coborîrea temperaturii la acest nivel îndepărtează pericolul trecerii limitei de 12°C în cursul stopului circulator (cu toată creşterea temperaturii care are loc în această perioadă), limită peste care funcţia cordului este periclitată şi nu comportă riscuri din partea metaboliţilor intermediari din periferie.

2. Aprecierea duratei fiziologic permise a stopului circulator la o temperatură dată pe baza determinărilor consumului de oxigen a ţesutului cerebral *in vitro* după tehnica Warburg-Barcroft, pare lipsită de valoare. În schimb diferenţa arterio-venoasă cerebrală de oxihemoglobină şi, mai ales, polarografia în ţesutul cerebral reprezintă criterii valoroase în aprecierea duratei permise a stopului circulator la o temperatură dată. Urmărirea în timpul încălzirii a diferenţei arterio-venoase cerebrale a oxihemoglobinei ne dă o indicaţie asupra deficitului de oxigen din timpul răcirii şi al stopului circulator. Aceste metode însă rămîn numai criterii de orientare din cauza capacităţii ţesutului cerebral de a-şi reduce consumul de oxigen probabil prin virarea metabolismului cerebral către procese chimice, care necesită pentru un timp mai puţin oxigen sau se pot desfăşura în lipsa acestuia.

Aceste din urmă implicaţii teoretice, ca şi eventualele căi metabolice care intră în funcţiune în condiţiile hipotermiei şi hipoxiei, trebuie să fie cercetate şi amplu verificate.

BIBLIOGRAFIE

1. Bigelow W. G., Lindsay W. K., Harrison R. C., Gordon R. A. a. Greenwood W. F. Amer. J. Physiol., 1950, t. 160, p. 125.
2. Binet J. P., De Saint-Florent G. et Aigueperse J., Rev. Prat., 1960, t. 10, p. 2579.
3. Crowel J. W., Sharpe G. P., Lambright R. L. a. Read W. L., Surgery, 1955, t. 38, p. 696.
4. Elliott K. A. C., Page F. H. a. Quastel J. H., în *Neurochemistry* (*The Chemical Dynamics of Brain and Nerve*), Springfield, Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1955.
5. Gordon A. S., Meyer B. W. a. Jones J. C., J. Thorac, Cardiovascular Surg., 1960, t. 40, p. 787.
6. Gurdjian E. S., Stone W. E. a. Webster J. E., Arch. Psychiat., 1944, t. 51, p. 472.
7. Gurdjian E. S., Webster J. E. a. Stone W. E., Amer. J. Physiol., 1949, t. 156, p. 149.
8. Halley M. M., Reemtsma K., Creech O. Jr., J. Thorac. Surg., 1958, t. 36, p. 506.
9. Kety S. S., în *Neurochemistry*, Sprinfield, Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1955.

Scanned with OKEN Scanner

XVII CONSIDERAȚII ASUPRA MODIFICĂRILOR HEMODINAMICE ÎN CIRCULAȚIA EXTRACORPOREALĂ CU HIPOTERMIE PROFUNDĂ

Prof. Voinea Marinescu,
Bradu Fotiade
Marian Ionescu
Radu Doicescu

Hipotermia profundă la 6°C, atît prin noutatea metodei, cît și prin valoarea ei ca tehnică de oprire a circulației un interval mare de timp, necesită o serie de precizări în ceea ce privește mecanismele fiziopatologice pe care le declanșează.

La 21 cîini am cercetat în condițiile răcirii și încălzirii organismului cu ajutorul circulației extracorporeale sub anestezie cu eter, modificările hemodinamice și eficiența circulației în transportul oxigenului la principalele teritorii vasculare (creier, cord, mușchi periferic).

Datele obținute ne-au permis să tragem o serie de concluzii fiziopatologice cu implicații de ordin practic, în ceea ce privește tehnica de anestezie și cauzele accidentelor postoperatorii.

TEHNICA

Preanestezia s-a făcut cu morfină (10 mg/kg), prometazin (1,5 mg/kg), hexobarbital (20—30 mg/kg). Prin intubație traheală s-a administrat eter-oxigen pînă la gradul III/3—4 (7) sub controlul electroencefalogramei. Înainte de instituirea circulației extracorporeale s-a injectat 50 mg succinilcolină.

Circulația extracorporeală (CEC) s-a realizat cu un aparat inimă-plămîn artificial de tipul Toury, modificat, avînd pompă rotativă cu un debit fix de 100 ml sînge/min/kg corp. Oxigenatorul cu discuri rotative a fost ventilat cu 16 litri de oxigen pe minut (la 8 animale s-a adăugat și 2% CO_2). În timpul circulației extracorporeale nu s-a administrat eter prin oxigenator. Debitul de ventilație și rotația discurilor au fost astfel alese încît oxigenarea sîngelui arterial să se mențină între 94 și 99%. După 15 minute de circulație extracorporeală totală, timp în care s-au recoltat datele de control, s-a început răcirea animalului. Răcirea sîngelui s-a efectuat cu un schimbător de temperatură în care s-a circulat apă rece la —1°C. Cînd temperatura esofagiană a scoborît la +6°C circulația extracorporeală a fost întreruptă timp de 60 de minute, după care s-a început reîncălzirea organismului cu sînge încălzit progresiv prin

trecerea de apă caldă la +38°C prin schimbătorul de temperatură. În medie, răcirea a durat 20 de minute, iar reîncălzirea 25 de minute (9).

1) Temperatura s-a controlat cu ajutorul unor termocupluri introduse în esofag, rect, muşchi periferic, miocard şi uneori în creier.

2) Consumul de oxigen înainte de CEC s-a măsurat cu un spirometru în circuit închis. În timpul CEC consumul de oxigen global al organismului, cît şi consumul de oxigen al diferitelor teritorii cercetate, s-a calculat după formula lui Fick:

$$VO_2 = \frac{Q \times \text{vol. } O_2}{100}$$

în care:
VO_2 = consum de oxigen în cm^3 pe minut şi pe unitate ponderală;
Q = debitul de sînge în ml pe minut, ce trece prin regiunea cercetată pe unitate ponderală;
vol O_2 = diferenţa arterio-venoasă în volume de oxigen la 100 ml de sînge.

În lucrarea de faţă valorile de consum de oxigen s-au raportat procentual la cifra din perioada de circulaţie extracorporeală în normotermie.

3) Debitul sanguin general înainte de circulaţia extracorporeală s-a calculat cu ajutorul formulei de mai sus; în timpul circulaţiei extracorporeale debitul a fost cel imprimat de pompă; debitele regionale s-au determinat prin metoda directă singerîndă, măsurîndu-se cantitatea scursă într-un minut din sinusul coronar, vena jugulară externă şi vena femurală. Debitul sanguin general, femural şi jugular s-au raportat la kg corp; cel coronarian la 100 g de miocard.

4) Gradul de oxigenare a sîngelui arterial şi a sîngelui venos (vena jugulară, vena femurală, vena coronară, rezervor venos) s-a determinat spectrofotometric cu un oximetru universal Atlas, valorile exprimîndu-se în procente HbO_2 şi volume de oxigen la 100 ml sînge.

5) S-a măsurat presiunea hidrostatică în mm Hg cu un electromanometru Atlas înainte şi după canularea arterială, presiunea venoasă şi presiunea din atriul stîng. Sporadic s-a măsurat presiunea în artera pulmonară.

6) Rezistenţa hemodinamică care se opune scurgerii sîngelui prin vase s-a calculat după o formulă simplificată a lui Poisseuille.

$$R = \frac{P}{Q}$$

în care:
R (rezistenţa) = forţa care se opune scurgerii (în unităţi arbitrare);
P = presiunea medie din arteră în mm Hg;
Q = fluxul de sînge în ml pe minut şi pe unitate ponderală.

Această rezistenţă este dată de frecarea straturilor de lichide între ele şi de frecarea lichidului de pereţii vasului, primul factor depinzînd în primul rînd de vîscozitatea sanguină, iar cel de-al doilea de lumenul patului vascular. Pentru aprecierea vîscozităţii cinematice a sîngelui s-a utilizat viscozimetrul lui Ostwald.

7) Pentru urmărirea variaţiilor de volum sanguin s-a notat balanţa lichidiană, măsurîndu-se tot timpul volumul de sînge introdus în circuit din rezervorul aparatului inimă-plămîn artificial şi pierderile sanguine. În cîteva cazuri s-a măsurat volumul sanguin cu albastru Evans şi s-a înregistrat variaţia volumetrică a unui membru prin metoda pletismografică.

8) S-a studiat de asemenea presiunea parţială a oxigenului aflat în ţesuturi cu ajutorul unui polarograf cu electrozi deschişi de platin (13), (16) fixaţi în muşchiul periferic, miocard şi creier. Valorile date de microampermetru au fost corectate în raport cu temperatura şi s-au exprimat în valori arbitrare în raport cu cifra de referinţă, luată ca unitate, din perioada de

normotermie. Aceste valori le-am considerat ca fiind mai aproape de realitate în ceea ce privește gradul de oxigenare a țesuturilor, decît consumul de oxigen calculat după formula Fick; consumul de oxigen nu este de fapt decît rezultanta necesităților tisulare și satisfacerii țesuturilor cu oxigen de către sîngele circulant.

9) În 10 cazuri s-a măsurat excitabilitatea neuromusculară.

10) În afară de aceste elemente s-a studiat ECG, EEG, constantele biochimice sanguine etc., date discutate în alte lucrări (7), (10), (11).

Prelevarea probelor s-a efectuat în cursul circulației extracorporeale în normotermie (36°C), în cursul răcirii la 23°, 14° și 8°C și în cursul reîncălzirii la 16°, 20°, 28°, 32° și 36°C (temperatură esofagiană).

REZULTATE

Volumul sanguin s-a menținut constant în timpul răcirii pînă în jurul temperaturii esofagiene de 23°C. Sub 23°C s-a înregistrat constant o mărire a volumului sanguin a animalului, cu scăderea concomitentă a volumului de sînge din aparatul de CEC. De asemenea pletismograma periferică arată sub 23°C o creștere de volum a membrelor. Această valoare rămîne aproximativ constantă și în perioada reîncălzirii pînă la temperatura de 23°C, cînd brusc volumul sanguin al animalului scade (ca și pletismograma) sub nivelul de control, cedînd aparatului o cantitate mare de sînge.

Presiunea arterială (fig. 1) a scăzut în perioada răcirii la toate animalele. În general curba presională a prezentat la început o scădere rapidă, ca apoi, sub 23°C, să se evidențieze o tendință de echilibru. În perioada reîncălzirii presiunea, inițial joasă, a început să crească brusc cînd temperatura organismului a revenit la 20—24°C, ajungînd la valori cu mult mai mari față de cele de control.

Unele animale nu au prezentat aceeași evoluție. Astfel, la reîncălzire, presiunea arterială nu a crescut, rămînînd sub valorile de control. Dintre acestea 5 au avut o greutatea corporală de peste 20 kg și pierderi importante de masă sanguină, în timpul intervenției chirurgicale. La cel de-al 6-lea s-a administrat în plus față de schema de anestezie obișnuită un simpaticolitic (100 mg pendiomid). În general evoluția acestui animal a fost deosebit de interesantă (fig. 2) mai ales în perioada de reîncălzire, fapt pentru care îl prezentăm în cadrul fiecărui element studiat.

Rezistența hemodinamică periferică. Rezistențele vasculare femurale, coronariene și „jugulare" scad pînă la 24°C. Sub acest nivel termic rezistența hemodinamică, care se opune trecerii sîngelui prin patul femural și coronarian se stabilizează, pe cînd rezistența „jugulară" crește proporțional cu scăderea temperaturii, mai ales între 22 și 7°C. La reîncălzire, rezistența „jugulară" scade progresiv, pe cînd în celelalte teritorii vasculare fenomenul se desfășoară în două etape foarte distincte. În prima fază pînă la 22—26°C, pentru patul vascular femural rezistența vasculară rămîne scăzută. Între 10 și 30°C rezistența coronariană este mult scăzută față de valorile dinaintea opririi circulației. La temperaturi mai mari apare brusc vasoconstricție arterială. Însă pe cînd tonusul

coronarian revine la valorile normale, arterele musculare periferice devin spastice, rezistența lor crescînd cu 380%.

La cîinele cu simpaticul blocat evoluția rezistenței hemodinamice, respectiv a vasomotricității, este radical diferită. Rezistența „jugulară"

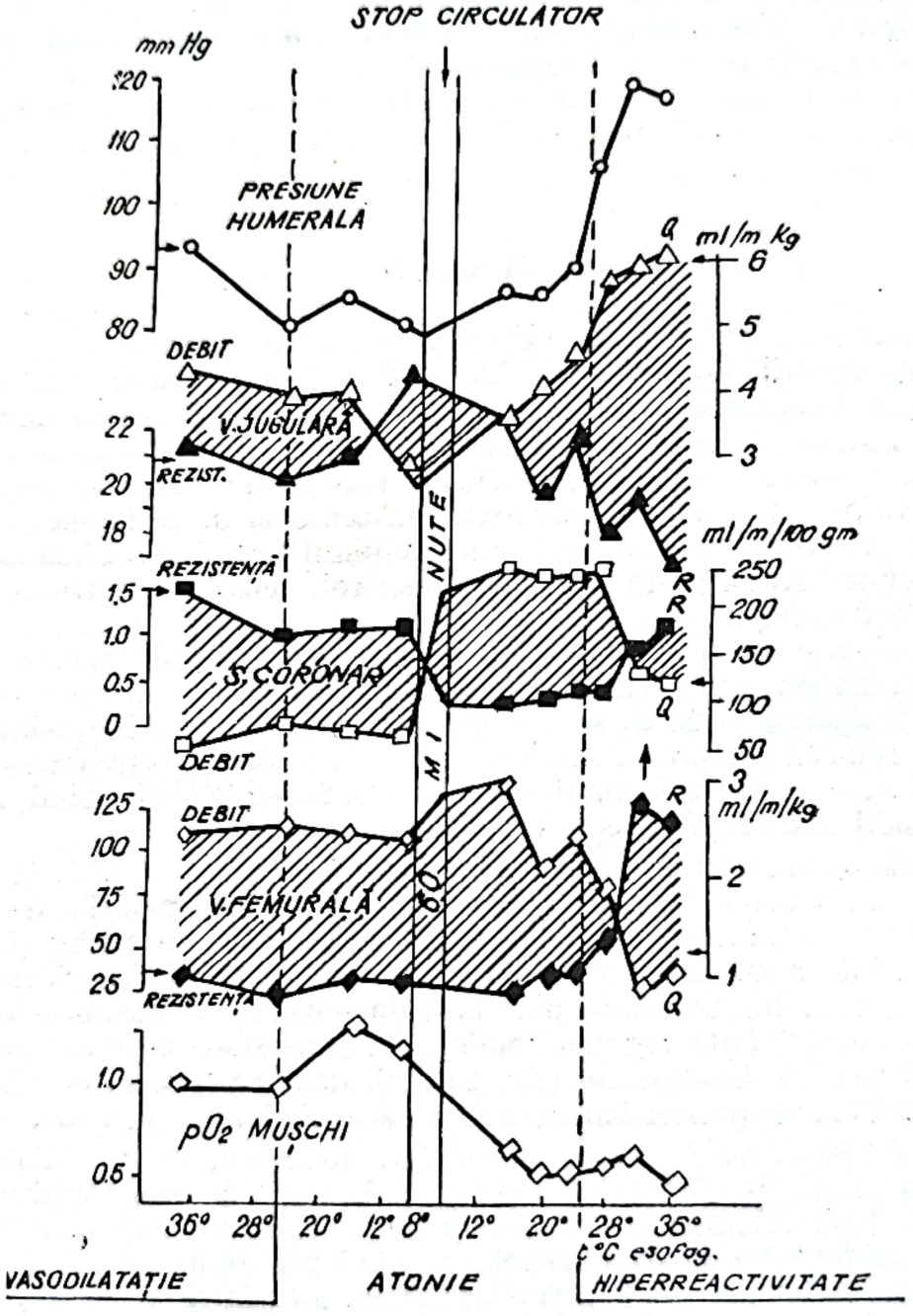


Fig. 1. — Hemodinamica regională în cursul hipotermiei profunde.

scade tot timpul de la începutul răcirii pînă la sfîrșitul reîncălzirii. Rezistența vasculară coronariană are aceași evoluție ca și la celelalte animale. Deosebirea cea mai pregnantă apare la arteriolele musculaturii scheletice care nu mai intră în vasoconstrucție în ultima perioadă a reîncălzirii.

Debitul de perfuzie variază de asemenea în raport cu temperatura și cu regiunea studiată. Perfuzia coronariană și femurală rămîn aproape constante în timpul răcirii, pe cînd debitul venei jugulare.scade, mai ales sub 16°C, cu aproximativ 40%. La încălzire debitul jugular crește con-

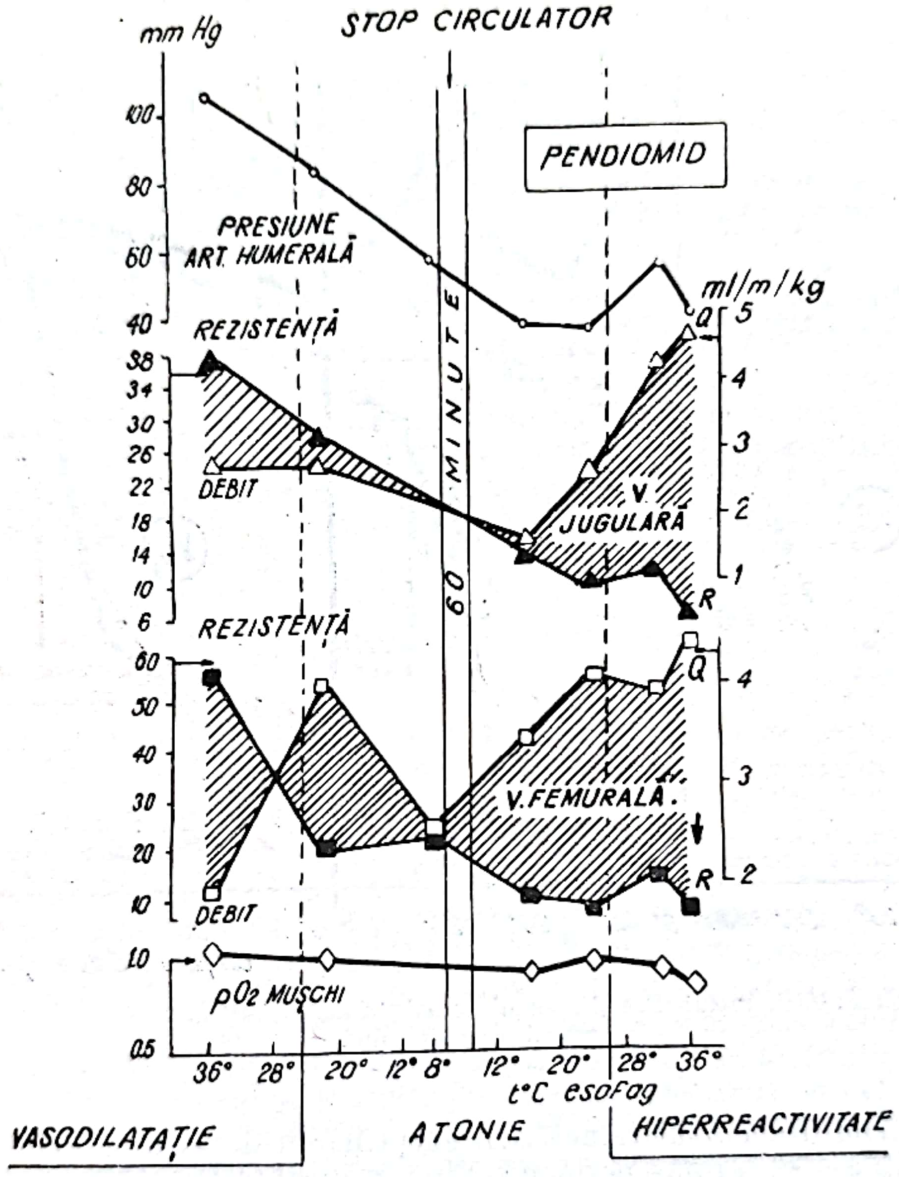


Fig. 2. — Hemodinamica regională în cursul hipotermiei profunde sub blocaj ganglionar.

tinuu, proporțional cu temperatura, depășind la 36°C valorile de control, uneori peste 6—7 ml/min/kg. Debitul coronarian în prima perioadă a reîncălzirii este enorm de mare (uneori reprezentînd 25—33% din debitul general al mașinii) și se normalizează peste 30°C. Debitul femural, puțin crescut imediat după reperfuzarea animalului cu sînge cald, se reduce cu 60% la temperaturile superioare nivelului de 26°C. În schimb, cîinele cu simpaticul blocat nu prezintă la încălzire această reducere de

debit muscular, perfuzia periferiei ca şi a creierului crescînd paralel cu temperatura.

Consumul de oxigen (VO_2) scade aproape liniar cu temperatura în toate sectoarele (fig. 3). La reîncălzire, asistăm însă la variaţii foarte mari ale acestui fenomen. Suprapunînd curba VO_2 din cursul răcirii cu

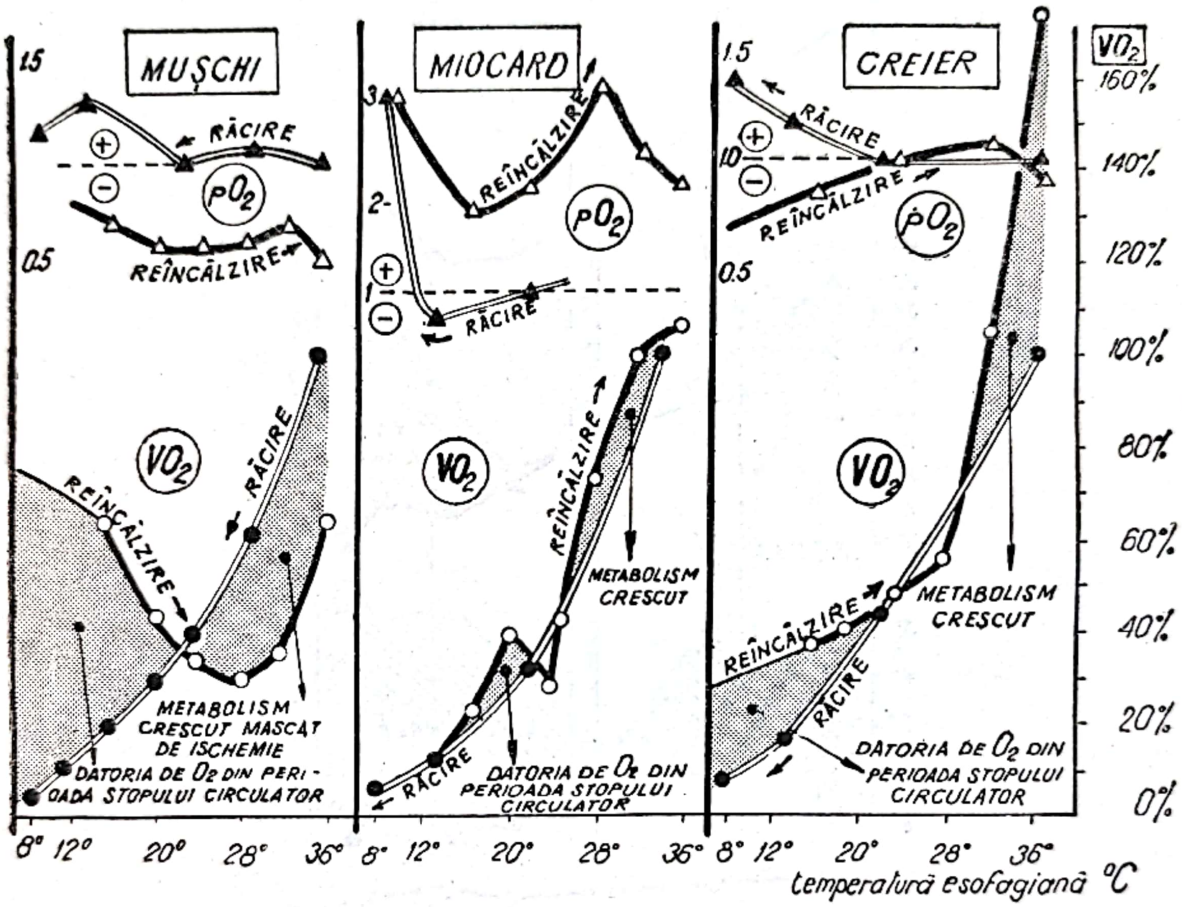


Fig. 3. — Necesităţile metabolice şi aportul de oxigen la ţesuturi în cursul răcirii şi reîncălzirii organismului.

aceeaşi curbă din cursul reîncălzirii surprindem deplasări importante ale valorilor în cea de-a doua perioadă. Pînă în jurul temperaturii de 22—24°C consumul de oxigen global, cît şi cel pe organe, este mult crescut faţă de necesităţile bazale, iar între 24 şi 30°C cele două curbe se suprapun. Peste aceste temperaturi consumul de oxigen creşte din nou, ajungînd la 36°C cu un surplus pentru organismul întreg de 47%, pentru creier de 83% şi pentru miocard de 11,5%. Evoluţia curbei consumului de oxigen al teritoriilor musculare periferice este oarecum diferită peste 22°C, consumul de oxigen fiind pînă la sfîrşitul reîncălzirii sub cifrele de control. După întreruperea circulaţiei extracorporeale consumul de oxigen pe tot organismul a fost cu 47% mai mare decît acel de fond. Această creştere a avut un maximum la 15—30 minute după perfuzie şi a dispărut

la aproximativ 1—2 ore. În schimb la cîinele la care s-a administrat pendiomid creșterea de VO_2 generală a fost de numai 12%.

Presiunea parțială de oxigen din țesuturi (pO_2). La răcire, sub temperatura de 22°C (fig. 3), cantitatea de oxigen din țesuturi a fost în general în exces (aport mai mare decît consumul), mai ales pentru creier și mușchiul periferic. De remarcat însă că miocardul are un deficit de oxigen tisular între 20 și 14°C, ca apoi sub 14°C, pO_2 să crească brusc. La reîncălzire miocardul are un surplus net de oxigen, pe cînd mușchiul periferic este încontinuu în hipoxie. Creierul pînă la 22°C are o balanță de oxigen negativă, care însă se restabilește rapid. De remarcat că pO_2 are o tendință de scădere în toate organele la sfîrșitul reîncălzirii.

Comparînd aceste date cu evoluția curbei de pO_2 a mușchiului scheletic la cîinele cu simpaticul blocat (fig. 2) se observă o ameliorare netă în oxigenarea tisulară, printr-o mai bună irigare sanguină.

Excitabilitatea neuro-musculară este scăzută la toate animalele la sfîrșitul reîncălzirii față de cifrele de la începutul răcirii, reobaza crescînd cu 40% și cronaxia cu 150%. La cîinele la care prin blocarea simpaticului nu s-a mai produs anoxia ischemică periferică, excitabilitatea a fost puțin alterată : astfel, creșterea reobazei a fost de numai 8%, iar a cronaxiei de 37%.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Circulația extracorporeală, prin întreruperea legăturii funcționale între cord și vase, este o metodă ideală de studiu al hemodinamicei periferice. În condițiile unui debit fix, presiunea arterială este direct proporțională cu rezistența hemodinamică dată de lumenul vascular și indicele de vîscozitate. Cu cît vîscozitatea sîngelui sau vasoconstricția este mai mare cu atît presiunea va fi mai ridicată.

Vîscozitatea sîngelui crește proporțional cu numărul de eritrocite și cu scăderea temperaturii (2), (12), (17). În condițiile noastre de lucru, scăderea temperaturii de la 36 la 8°C a produs o creștere a vîscozității sanguine de aproximativ trei ori. Lumenul vascular arterial este dependent de starea tonusului vasomotor. Pentru o anumită presiune aortică repartiția debitului sanguin la diferitele sectoare circulatorii este determinată de starea de constricție arteriolară regională. Tonusul vasomotor sub coordonarea sistemului vegetativ neuro-endocrin este diferit pe zonele vasculare principale. Schematic, cînd vasele splahnice se află în dilatație, arteriolele musculaturii scheletice sînt în constricție și invers. Circulația cerebrală aproape lipsită de activitate vasomotorie se comportă ca o rețea circulatorie cvasirigidă, debitul cerebral fiind cu predominanță influențat de presiunea aortică (14) și de gradul de vîscozitate sanguină (19).

Răcirea selectivă a creierului între 30 și 20°C determină vasodilatație periferică cu hipotensiune (3), iar în jurul temperaturii de 20°C tonusul vasomotor este abolit prin influența frigului asupra centrilor nervoși vegetativi (3) (4). Sub 18 — 15°C dispare orice activitate electrică a neuronului (18). În cazurile noastre undele electroencefalografice au

dispărut în jurul temperaturii de 17°C (7). Studii microscopice asupra circulaţiei mezocolonului de şoarece, răcit, arată că sub 20°C fluxul sanguin se opreşte din cauza vîscozităţii sanguine crescute în 50% din vase, fără ca acestea să-şi fi schimbat dimensiunile (12). Pînă la 15°C arteriola răspunde la acţiunea noradrenalinei (3) sau efedrinei (12), deci frigul sub 30°C produce o vasodilataţie de origine centrală.

În privinţa reapariţiei tonusului vasomotor la încălzire sînt puţine date în literatură.

Prin prisma acestor elemente putem explica modificările hemodinamice ce au apărut în experienţele noastre. Doi factori principali dirijează presiunea arterială şi debitul regional : starea tonusului vasomotor şi gradul de vîscozitate. Mărirea concentraţiei de CO_2 în amestecul gazos ce trece prin oxigenator nu a determinat modificări hemodinamice.

Creşterea vîscozităţii, cu scăderea temperaturii, îngreunează circulaţia periferică (creşte rezistenţa) prin frecările între straturile de lichid şi peretele vascular. La încălzire această rezistenţă diminuă. Am constatat că în practica curentă putem să apreciem variaţia vîscozităţii sanguine după variaţia gradientului de presiune (diferenţa de presiune) în *amonte* şi *aval* faţă de canula arterială (presiunea în linia arterială — presiunea aortică) ; cu cît creşte vîscozitatea — la un debit de perfuzie constant — cu atît acest gradient de presiune se măreşte şi invers.

Tonusul vasomotor a dispărut la răcire şi a reapărut la încălzire în jurul temperaturii esofagiene de 22 — 24°C.

În funcţie de această zonă termică critică, evoluţia circulaţiei se poate împărţi în 4 faze : *1*) faza răcirii, de la 36 la 22°C, cu vasodilataţie ; *2*) faza areactivă, de la 22 la 8°C, cu vasodilataţie paralitică şi stabilizarea presiunii arteriale prin creşterea vîscozităţii sanguine ; *3*) faza areactivă, la reîncălzire (pînă la 22°C), cu rezistenţa periferică minimă (vasodilataţie paralitică şi vîscozitate redusă) şi *4*) peste 22°C, faza reactivă, cu reapariţia tonusului vasomotor (fig. 4).

Starea tonusului arteriolar şi venos în raport cu temperatura a fost indicată şi de variaţiile de volum sanguin al animalului : pînă la 23°C volumul sanguin a fost mic şi s-a mărit sub 23°C. Presiunea aortică a scăzut în faza de răcire şi a avut tendinţă de stabilizare sub 20°C. La încălzire peste 26°C a apărut o netă hipertensiune arterială din cauza spasmului arteriolar periferic.

Variaţiile debitului cerebral au fost apreciate după variaţiile debitului venei jugulare, care pînă la anumite limite pot fi socotite paralele (8). Debitul cerebral a variat aproape paralel cu curba de temperatură, arătînd importanţa gradului de vîscozitate sanguină asupra circulaţiei cerebrale. Remarcăm în cazurile noastre o dependenţă mai mare a debitului cerebral de factorul vîscozitate decît de presiunea aortică — aşa cum s-a dovedit în cele 5 cazuri cu hipotensiune prin pierdere de masă sanguină. La sfîrşitul reîncălzirii debitul cerebral creşte foarte mult (cu 40% faţă de cifrele de control), întrecînd uneori 7 ml/min/kg corp pe o singură venă jugulară, ceea ce ne permite să presupunem că debitul cerebral total a depăşit 10 ml/min/kg corp, limită peste care apare edemul cerebral după experienţele pe cîine ale lui Conolly (5). Creş-

Scanned with OKEN Scanner

terea aceasta de debit este repercusiunea micșorării patului vascular periferic în faza hiperreactivă. Edemul cerebral a putut fi constatat și de noi pe cazurile care aveau craniul trepanat. Probabil că această creștere de debit din perioada reîncălzirii să fie cauza edemului cerebral, decelat postoperator în clinică după operațiile cu hipotermie profundă.

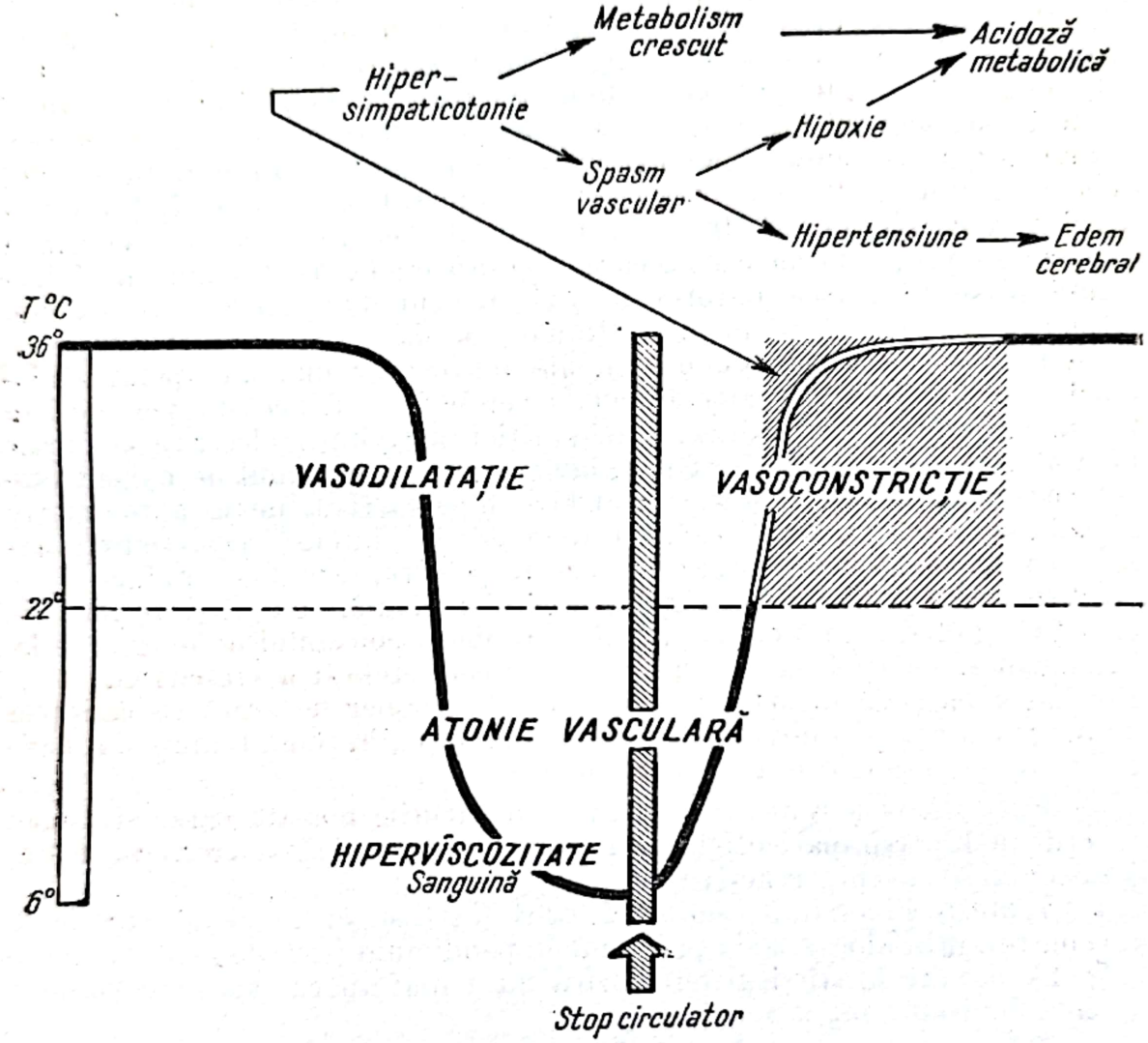


Fig. 4. — Modificările tonicității vasculare în cursul hipotermiei profunde.

Debitul sanguin coronarian prezintă mici variațiuni în perioada răcirii (vasodilatația paralitică contrabalansată de vîscozitatea crescută a sîngelui). Imediat după începutul reîncălzirii debitul coronarian crește foarte mult (aproape de 4 ori față de control), ajungînd să reprezinte uneori 1/4 din debitul general. Activitatea vasomotorie reapărînd în jurul temperaturii de 22—24°C, debitul coronarian revine la valorile normale de control.

Fluxul sanguin în periferie (membre) are mici fluctuații în faza de răcire. În perioada reîncălzirii, în faza areactivă, debitul femural pre-

zintă o relativă creştere, ca să diminue apoi brusc la 22 — 24°C, cînd, o dată cu reapariţia vasomotricităţii, arteriolele musculare intră în spasm. În această ultimă fază a reîncălzirii, debitul periferic este scăzut la 40% printr-o enormă creştere a rezistenţei arteriolare, de peste 400%.

La sfîrşitul reîncălzirii debitul cerebral este crescut, debitul periferic este scăzut, iar debitul coronarian revine la valorile de fond.

Am apreciat eficienţa circulaţiei faţă de cerinţele tisulare, studiind necesităţile în oxigen (balanţa oxigenului tisular, exprimat prin variaţiile pO_2) şi aportul în oxigen (consumul de oxigen, VO_2) (fig. 3). Date şi discuţii mai amănunţite fiind redate în altă lucrare (10), ne vom opri numai asupra unor elemente în legătură cu aportul sanguin. În general în timpul răcirii, cu toate variaţiile fluxului sanguin regional, ţesuturile nu sînt în anoxie. Reîncălzirea, din punct de vedere metabolic cuprinde 3 faze: *a*) prima perioadă în care necesităţile în oxigen sînt mari, trebuind să se plătească datoria de oxigen acumulată în timpul stopului circulator. Această perioadă a ţinut pînă la 22 — 24°C. Debitul sanguin satisface cerinţele de oxigen ale ţesuturilor mai ales pentru miocard. Este posibil ca relativa anoxie cerebrală din această perioadă să fie una din cauzele întîrzierii reapariţiei activităţii electrice cerebrale (7); *b*) perioada de echilibru metabolic, în care consumul de oxigen este cel corespunzător temperaturii; *c*) faza hipereactivă, de la aproximativ 24°C în sus, în care apare o activitate metabolică intensă, peste cifrele bazale corespunzătoare temperaturilor respective, care se traduce prin creşterea consumului de oxigen global şi regional. La sfîrşitul reîncălzirii VO_2 global a fost cu 47% mai mare decît consumul de oxigen de la începutul circulaţiei extracorporeale, iar cel cerebral a crescut cu 83%. Presiunea parţială de oxigen din miocard şi creier ne arată că cerinţele de oxigen sînt pe deplin satisfăcute de circulaţie, în schimb muşchiul periferic este în hipoxie din cauza ischemiei.

Faza finală a reîncălzirii a avut în cazurile noastre caracterul unei reacţii de hipersimpaticotonie, cu ischemie periferică şi creşterea metabolismului (faza hipereactivă).

Ipoteza hipersimpaticotoniei ne-a fost sugerată şi de experienţa de control, prin blocarea simpaticului cu pendiomid (sare de pentametoniu) (fig. 2), la care la sfîrşitul reîncălzirii nu a mai apărut spasmul periferic şi metabolismul nu a mai crescut.

Bănuim că această fază de hipersimpaticotonie intră în cadrul reacţiei la frig în condiţii de anestezie superficială. Reamintim că anestezia s-a făcut cu eter numai în perioada dinaintea circulaţiei extracorporeale. Gradul anesteziei în faza răcirii a fost destul de înalt, explicînd astfel lipsa unei reacţii la frig în această perioadă. Cu cît însă trecea mai mult timp, anestezia se superficializa, eterul eliminîndu-se prin oxigenatorul aparatului inimă-plămîn artificial, astfel încît în perioada reîncălzirii, atît datele clinice, cît şi cele electroencefalografice, au arătat trezirea animalului (7). Revenirea activităţii vegetative, apărînd la temperaturi joase (sub 30°C), organismul a reacţionat tipic prin spasm periferic şi creşterea metabolismului bazal.

Scanned with OKEN Scanner

Această reacție hipersimpaticotonică are două consecințe grave pentru organism :

a) creșterea exagerată a debitului cerebral ce poate determina un edem cerebral ;

b) creșterea metabolismului tisular periferic în condiții de ischemie ce favorizează acumularea de cataboliți, care, ulterior, cînd spasmul vascular cedează, se descarcă în cantitate mare în circulație, declanșînd sindromul clinic de acidoză metabolică și șoc. Această stare de acidoză este mai evidentă după 1/2 — 2 ore de la sfîrșitul reîncălzirii.

Autorii care au experiență clinică în operațiile cu circulație oprită sub hipotermie profundă subliniază că cele două accidente principale ce pot surveni sînt edemul cerebral și acidoza postoperatorie (1), (15). Pînă acum nu s-a făcut această legătură între tulburările hemodinamice din faza reacției la frig și apariția edemului cerebral și a acidozei.

Propunem pentru înlăturarea acestei reacții o anestezie mai profundă în perioada reîncălzirii, prin anestezie intravenoasă sau administrarea anesteziculuí gazos în circuitul oxigenatorului ; eventual anestezia se va asocia cu simpaticolitice și ganglioplegice. Se recomandă de asemenea scurtarea fazei de răcire și încălzire, prin utilizarea unui schimbător de căldură eficient.

Mijlocul de control intraoperator al intensității ischemiei periferice din cadrul fazei hipersimpaticotonice, cauză a edemului cerebral și acidozei tardive, poate fi numai urmărirea presiunii parțiale de oxigen din mușchiul scheletic cu ajutorul polarografului cu electrozi deschiși.

BIBLIOGRAFIE

1. BOUCHET N. DU, LAURENT D., SPOROVIER L. et d'ALLAINES F., Anesthésie et Analgésie, 1961, nr. 18, p. 60.
2. BULLARD R. W., Amer. J. Physiol., 1959, t. 196, p. 415.
3. BUSTER C. D., PREVEHOUSE B. C. a. Mc CORKLE H. J., Surg. Forum, 1958, t, IX, p. 212.
4. CHATER N., ADAMS J. E., LEAKE T. B. a. HALLIDAY B., Surg. Forum, 1960, t. XI, p. 418.
5. CONOLLY J. E., HARRIS E. J., BRUNS D. L., SMITH J. W., QUERNSEY J. a. BOYD R. J., Surg. Forum, 1960, t. XI, p. 405.
6. FOTIADE B., *Activitatea electrică a miocardului și a cortexului cerebral în cursul circulației extracorporeale în normotermie*, acest volum, p. 223.
7. FOTIADE B., LITARCZEK G., IONESCU C. și MANOLACHE I., *Electroencefalograma în cursul operațiilor cu hipotermie profundă*, acest volum, p. 367.
8. GREEN H. D., WINSTON N. C. S. a. Mc CURE C., Circulation, 1958, t. 18, p. 727.
9. IONESCU L., IONESCU M., PĂUȘESCU E. și PROINOV FR., *Aspecte tehnice în circulație extracorporeală*, acest volum, p. 97.
10. IONESCU M., FOTIADE B., PĂUȘESCU E., IONESCU L. și FLORESCU R., *Studiu comparativ al metabolismului organelor centrale și al periferiei în hipotermie profundă*, acest volum, p. 319.
11. LITARCZEK G., PAPAHAGI A., PĂUȘESCU E. și SCHNEIDER V., *Probleme de anestezie și echilibru anion-cation în hipotermie profundă*, acest volum, p. 257.

Scanned with OKEN Scanner

XVIII COMPORTAMENTUL UNOR COMPLEXE ENERGETICE ŞI ENZIMATICE ALE MIOCARDULUI ÎN HIPOTERMIA PROFUNDĂ

Prof. Voinea Marinescu
Exacustodian Păușescu
Ludovic Ionescu
Cristian Uleia

În principiu, utilizînd metoda hipotermiei profunde, trebuie să se țină seamă de două aspecte ale problemei și anume :

— să nu se prelungească stopul circulator peste limita de securitate stabilită pentru un anumit nivel termic, în vederea înlăturării consecințelor hipoxiei ;

— să nu se coboare nivelul termic al organismului sub limita reversibilității depresiunii metabolice, în vederea înlăturării consecințelor proprii refrigerării.

Primul aspect a suscitat interesul multor cercetători (2), (8), (14), (18), (20), (22), (25), (27), deoarece condiționa posibilitatea de a prestabili conduita intraoperatorie a echipei de chirurgi.

Al doilea aspect s-a impus mai ales în ultimul timp, cînd din intenția de a se prelungi durata stopului circulator s-au făcut încercări de a se răci organismul sub 10°C (8).

Dacă studiul consumului de oxigen și al utilizării substanțelor de combustie la diverse trepte de scădere a temperaturii a fost indispensabil pentru a se stabili durata permisă a stopului circulator pe baza cunoașterii științifice a rezervelor proprii ale organismului, studiul echipamentelor enzimatice și energetice este singurul în măsură să aducă rezolvarea celui de-al doilea aspect al problemei.

Această idee, precum și numărul redus de cercetări în acest domeniu la temperatura de 5—6°C, ne-au determinat să urmărim comportamentul unor complexe energetice și enzimatice în cursul hipotermiei profunde. Unele date obținute în cercetările noastre (18), care au arătat că miocardul face într-o anumită măsură excepție de la modificările metabolice generale produse de răcirea organismului, ne-au atras atenția asupra acestui țesut.

Scanned with OKEN Scanner

MATERIAL ŞI METODĂ

Pe 26 de câini aduşi în stare de hipotermie profundă (6—8°C) cu ajutorul circulaţiei extracorporeale şi supuşi în această condiţie la un stop circulator total de 45—60 minute, s-au urmărit simultan în probe de sînge recoltat prin catetere din apropierea ostium-ului coronarian şi din sinusul coronarian următorii indicatori: fosforul anorganic şi hidrolizabil, fosfatazele acidă şi alcalină, creatinina, transaminazele glutamino-oxalacetică şi glutamino-piruvică, glutationul redus şi acidul ascorbic.

S-au folosit tehnicile standard de determinare cantitativă (3), (4), (6), (11), (12), (17), (21), (23).

Gradul mobilizării acestor substanţe în/din miocard s-a stabilit după formula:

$$C_m\,(D_m) = \frac{(C_a - C_v)\,D_c}{G_c}$$

în care:

$C_m\,(D_m)$ = captarea sau descărcarea substanţei de către miocard exprimată în mg/100 g ţesut/min (creşterea sau descreşterea activităţii enzimatice exprimată în unităţi/100 g ţesut/min [1].

C_a = concentraţia arterială a substanţei şi respectiv activitatea enzimatică în mg (unităţi) /100 ml sînge.

C_v = concentraţia venoasă a substanţei şi respectiv activitatea enzimatică în mg (unităţi)/100 ml sînge.

D_c = debitul coronarian în ml/min.

G_c = greutatea cordului în grame.

Momentele recoltării probelor de sînge au fost totdeauna aceleaşi: începutul şi sfîrşitul răcirii şi după stopul circulator, începutul şi sfîrşitul reîncălzirii.

REZULTATE

I. *Evoluţia activităţii transaminazei glutamino-piruvică şi glutamino-oxalacetică* (fig. 1).

Aceste enzime sînt componente normale ale tuturor ţesuturilor din organism, dar se află în concentraţia cea mai mare în muşchiul cardiac.

Transaminaza glutamino-piruvică ş-a modificat mai evident decît transaminaza glutamino-oxalacetică. De la o depăşire iniţială de 2 μM/g/oră la 36°C, ea a ajuns la un deficit de 0,3 μM/g/oră la sfîrşitul perioadei de refrigerare şi de 26,9 μM/g/oră la sfîrşitul stopului circulator.

Transaminaza glutamino-oxalcetică a crescut în sîngele sinusului coronarian în cursul stopului circulator, dar cu cifre mai mici (16,5 μM/g/h faţă de 7,9 μ M/g/h).

Amîndouă enzimele au revenit la valorile de fond după reîncălzire.

[1]) Activitatea transaminazelor a fost exprimată în micromoli/g ţesut/oră.

II. *Modificările indicatorilor din grupul compuşilor macroergici*

Fosforul anorganic a fost ales ca indicator pentru că intrarea sa în celulă implică prezenţa unui sistem activ de transport.

La sfîrşitul perioadei de inducere a hipotermiei profunde, miocardul a captat cu 0,43 mg/100 g/min mai mult fosfor anorganic decît la înce-

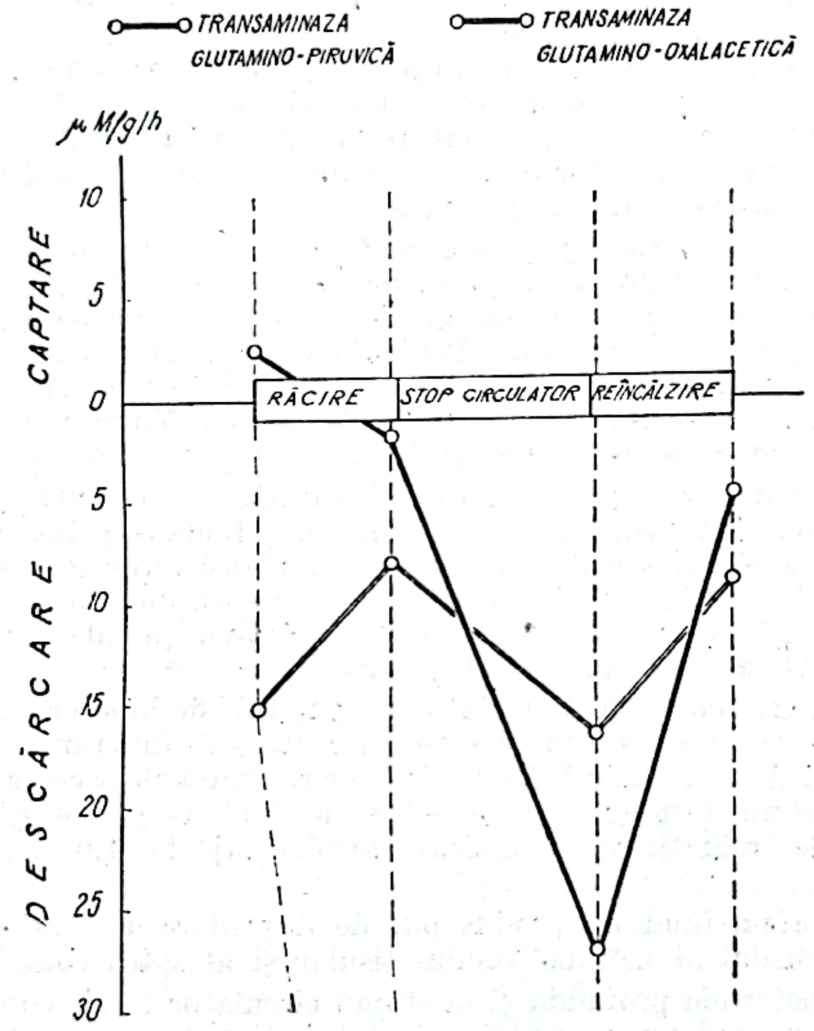


Fig. 1. — Evoluţia activităţii transaminazelor glutamino-piruvică şi glutamino-oxalacetică în miocard în cursul hipotermiei profunde (curbe medii).

putul acestei perioade, pentru ca la sfîrşitul stopului circulator total să cedeze 0,26 mg/100 g/min.

După reîncălzirea organismului capacitatea cordului de a capta fosfor anorganic s-a restabilit aproape complet (deficit de 0,04 mg/100 g/min).

Fosforul hidrolizabil, reprezentînd fracţiunea de compuşi fosforaţi care grupează între alţii şi ADP, ATP şi CP, furnizează informaţii asupra stării funcţionale a acestora.

Conţinutul miocardic în fosfor hidrolizabil a crescut la sfîrşitul perioadei de răcire într-o măsură mai redusă (0,52 mg faţă de 0,35 mg/100 g/min) decît fosforul anorganic. După stopul circulator total s-a observat o descărcare masivă de fosfor hidrolizabil (5,7 mg/100 g/min), care nu s-a corectat decît în parte cînd temperatura organismului a ajuns din nou la 36—37 °C.

În acest moment a existat între conţinutul miocardic al fosforului anorganic şi al fosforului hidrolizabil un decalaj de sens invers de aproximativ 7 ori mai mare în comparaţie cu valorile corespunzătoare de la începutul răcirii organismului. Acest decalaj s-a creat exclusiv în cursul stopului circulator şi s-a menţinut la sfîrşitul reîncălzirii, dat fiind că ritmul de captare a acestor două elemente de către miocard a fost sensibil egal în această ultimă perioadă.

Fosfataza alcalină şi *fosfataza acidă*, catalizînd hidroliza compuşilor organici ai acidului fosforic, joacă un rol important prin substratul lor în metabolismul intermediar glucidic, lipidic şi nucleoprotidic şi în procesul contracţiei musculare. Pentru miocard, modificările fosfatazei alcaline sînt mai semnificative, dat fiind că intervine specific asupra esterului fructozo-1,6-difosforic (esterul Harden-Young) şi scindează preferenţial izomerul β-glicerfosfat.

La sfîrşitul refrigerării muşchiul cardiac a prezentat un deficit atît în activitatea fosfatazei acide (0,22 u. Bodansky/100 g/min), cît şi în aceea a fosfatazei alcaline (0,43 u. Bodansky/100 g/min). Aceasta din urmă şi-a restabilit nivelul funcţional miocardic, după reîncălzirea organismului, la valoarea iniţială (creşterea activităţii sale a fost echivalentă cu 0,76 u. Bodansky/100 g/min).

Fosfataza acidă a fost afectată mai puternic de hipotermie şi hipoxie decît fosfataza alcalină (nu şi-a corectat nivelul funcţional la sfîrşitul by-pass-ului de reîncălzire). Deşi cifrele de referinţă ale acestor două grupe de fosfataze au fost egale (0,70 — 0,80 u. Bodansky/ 100 g/min), după perioada de reîncălzire a apărut un decalaj de 1,0 u. Bodansky/ 100 g/min.

Creatinina, fiind un produs pur de degradare a creatinei, este un indicator sensibil al metabolismului tisular şi al stării complexului CP.

În hipotermie profundă şi în stopul circulator total, cordul a cedat creatinină în mod progresiv, dar nivelul iniţial a fost refăcut la sfîrşitul perioadei de reîncălzire. Ritmul de descărcare a creatininei în sîngele sinusului coronarian a fost de aproximativ 0,40 mg/100 g/min.

În figura 2 sînt reprezentate modificările tuturor indicatorilor din acest grup.

III. *Modificările indicatorilor din grupul transportorilor de hidrogen*

Glutationul redus a fost captat de miocard în tot cursul intervenţiei De la o descărcare de 4,78 mg/100 g/min la începutul refrigerării, s-a ajuns la o captare de 4,00 mg/100 g/min la sfîrşitul reîncălzirii.

Scanned with OKEN Scanner

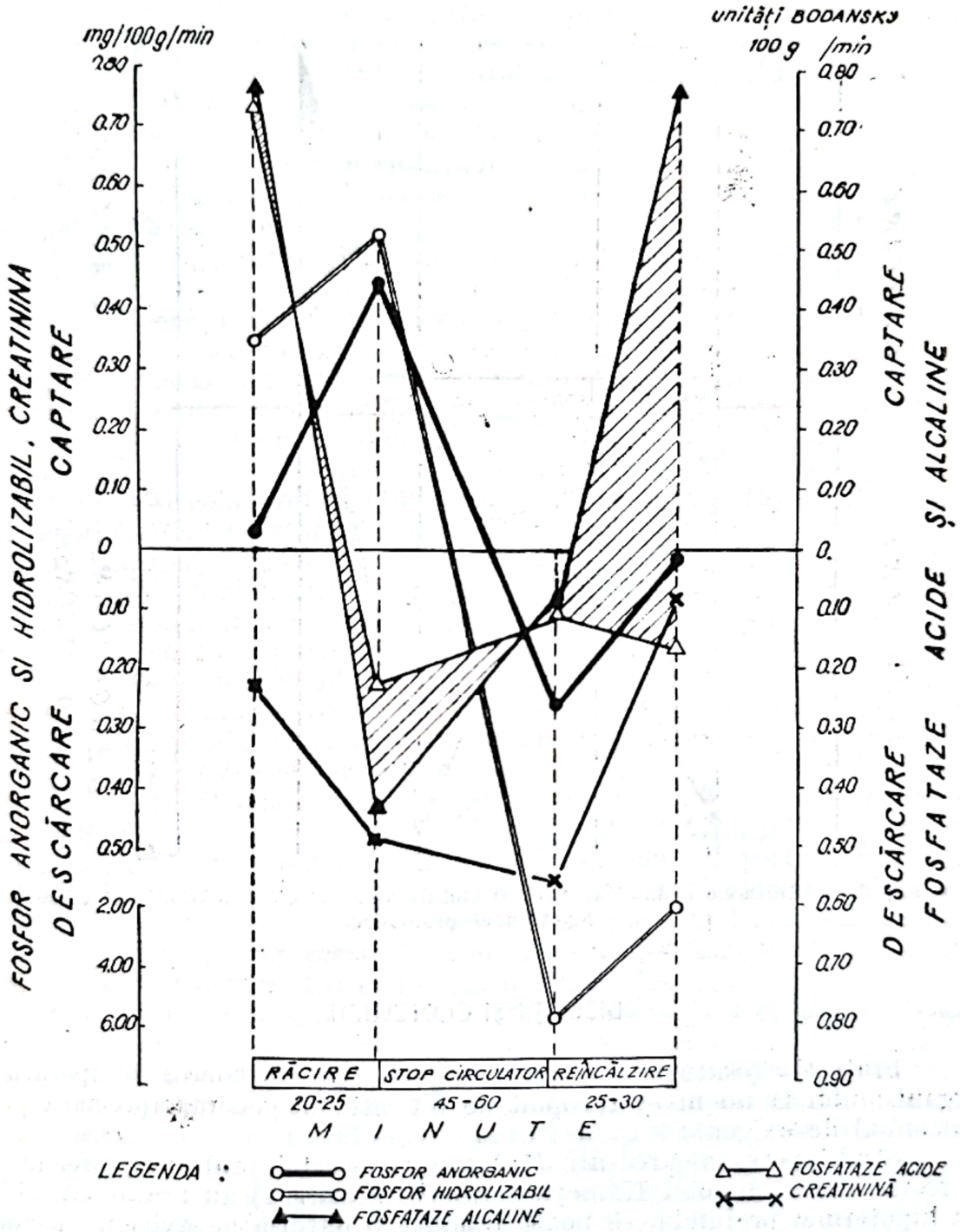


Fig. 2. — Activitatea unor componente ale sistemului energetic fosforat al miocardului în cursul hipotermiei profunde.

Acidul ascorbic a fost descărcat masiv în sîngele sinusului coronarian în timpul stopului circulator (de la 0,02 mg la 0,87 mg/100g/min) și a revenit la nivelul de fond în cursul reîncălzirii (fig. 3).

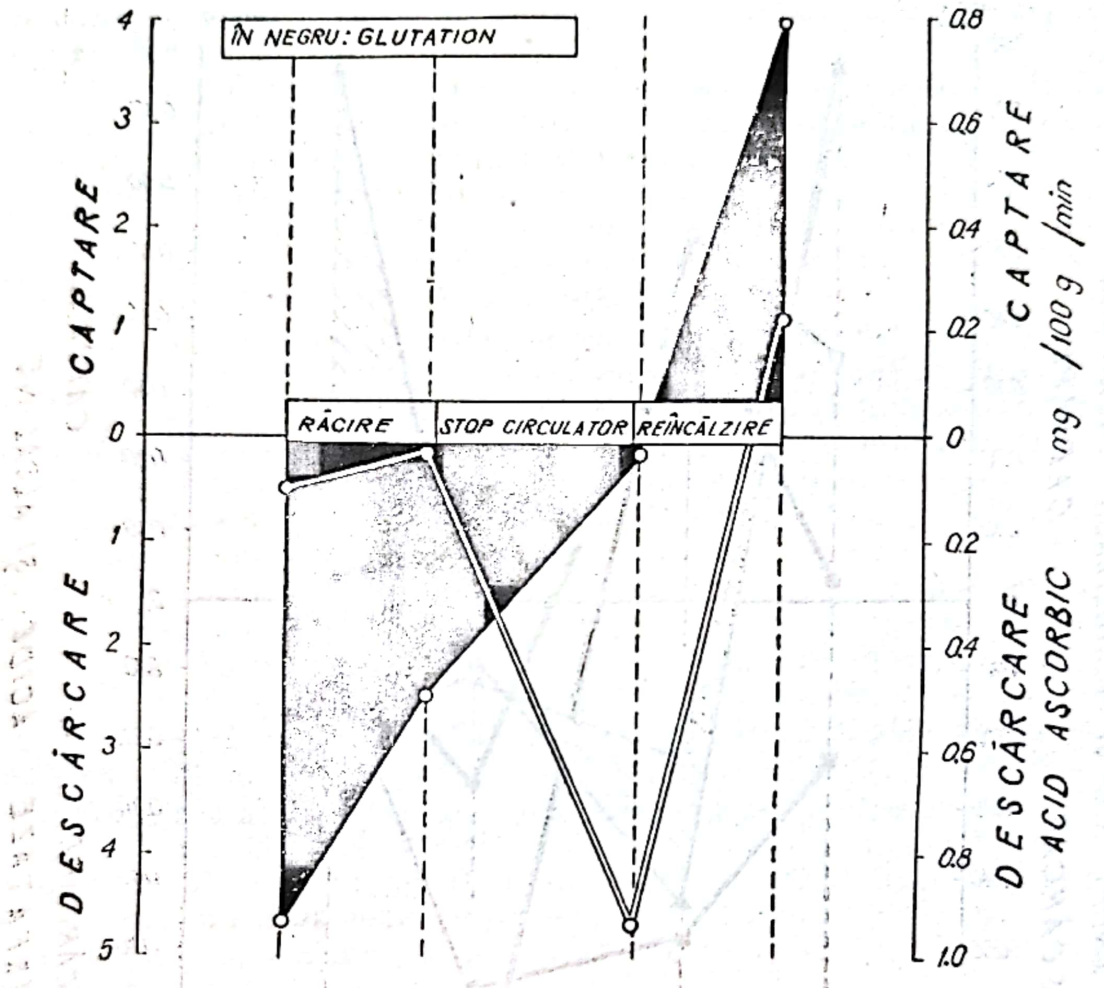


Fig. 3. — Utilizarea acidului ascorbic și glutationului de către miocard în cursul hipotermiei profunde.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Protecția țesuturilor față de hipoxie prin scăderea temperaturii organismului la un nivel apropiat de 0°C este în general apreciată prin consumul de oxigen.

Studii personale recente (18) asupra acestei probleme, precum și cercetările lui Shinobu Kameya și colaboratori (22) au arătat că, chiar în hipotermie profundă, se poate produce o datorie de oxigen, în ciuda depresiunii metabolismului oxidativ. Această hipoxie globală poate reproduce — cu altă intensitate — modificări în comportamentul sistemelor energo-enzimatice ale cordului, observate și în alte împrejurări patologice.

Scanned with OKEN Scanner

Din datele noastre se poate vedea că stopul circulator de 45—60 min, între limitele de temperatură 5—10°C, produce o eliberare miocardică de transaminaze. Această eliberare poate fi condiţionată nu numai de traumatismul cardiac, ci şi de perfuzia organismului şi durata stopului circulator. Spre deosebire de infarctul miocardic (26) şi de intervenţiile pe inima deschisă cu ajutorul circulaţiei extracorporeale în normotermie (7), cînd creşterea plasmatică cea mai însemnată o înregistrează transaminaza glutamino-oxalacetică, în stopul circulator în hipotermie profundă, transaminaza glutamino-piruvică apare în sîngele sinusului coronarian într-o cantitate de 2—3 ori mai mare decît transaminaza glutamino-oxalacetică.

Acest fapt, precum şi tendinţa rapidă de corectare a tulburării pe măsură ce organismul se încălzeşte, par a dovedi că modificarea sa nu se datoreşte reducerii utilizării oxigenului, ci depresiunii sale funcţionale, reversibilă, produsă prin scăderea temperaturii.

Semnificaţia modificărilor sistemului energo-enzimatic fosforat al miocardului pare a fi aceeaşi, deoarece, cu excepţia fosfatazei acide, în perioada reîncălzirii organismului există o evidentă tendinţă de reechilibrare.

Ellison şi colaboratori (10), Gott şi colaboratori (15) şi Hall şi colaboratori (16) au constatat de asemenea că hipotermia previne scăderea excesivă din muşchiul cardiac a CP, ADP şi ATP, ca urmare a stopului circulator. În cazul nostru, fosforul hidrolizabil a fost găsit în sîngele sinusului coronarian într-o proporţie mai mare decît fosforul anorganic, iar restabilirea nivelului său miocardic s-a realizat în aceeaşi măsură. Adaosul de ATP în lichidul de perfuzie înaintea reîncălzirii organismului, recomandat de unii autori (16), poate aduce un beneficiu însemnat în reechilibrarea posthipotermică a organismului, deoarece poate constitui o sursă de ATP intracelular sau poate fi convertit în CP.

Însă potrivit observaţiilor noastre captarea sa de către miocard se realizează în cursul reîncălzirii organismului într-un ritm relativ lent ceea ce limitează eficienţa administrării sale în lichidul de perfuzie.

Scăderea captării fosforului anorganic în cursul stopului circulator în hipotermie nu are amploarea aceleia înregistrată în stopul hipoxic normotermic (24), dar prezintă implicaţii fiziopatologice pe care le-au observat şi alţi autori (13) în alte condiţiuni.

Pentru înţelegerea fenomenului trebuie să se ţină seamă de următoarele fapte :

a) captarea fosfatului este dependentă de substraturi specifice şi se află într-o relaţie asimptotică cu concentraţia acestuia în plasmă; *b*) gradientul concentraţiei sub care se poate realiza captarea este de 100 la 1.

Aceasta înseamnă că în hipotermia profundă captarea de fosfor anorganic nu se mai realizează din cauza modificării acestor substraturi (reacţia de fosforilare a gliceraldehidei este inhibată).

Apreciind comparativ curbele de evoluţie ale fosfatului, fosfatazelor şi creatininei în cursul hipotermiei profunde (fig. 2), se poate deduce că în cursul stopului circulator, inhibiţia fosforilării este mai importantă decît inhibiţia scindării hidrolitice.

Scanned with OKEN Scanner

Observaţia noastră asupra căreia insistăm este captarea continuă de către miocard a glutationului, atît în inducerea hipotermiei şi în stopul circulator, cît şi în cursul reîncălzirii organismului (fig. 3).

Se ştie că glutationul joacă un anumit rol în transportul fiziologic de hidrogen sau electroni în cadrul sistemelor respiratoare; dar rolul său cel mai important este protecţia şi reactivarea continuă a enzimelor cu funcţie sulfhidrilică (—SH). Presupunem că în cazul hipotermiei profunde şi al stopului circulator, cînd conversiunea liniei metabolice se realizează la nivelul acetilcoenzimei A, această enzimă beneficiază de protecţia glutationului. De asemenea cercetările noastre, ale căror concluzii au fost prezentate în altă lucrare (18), au arătat că este posibilă utilizarea acizilor graşi şi aminoacizilor ca substanţe de combustie în perioada de reîncălzire a organismului şi ne-au sugerat ideea extinderii în acest caz a protecţiei glutationului şi asupra unor enzime care intervin în metabolizarea acestora. Nu este exclus ca tocmai acest ultim aspect să explice captarea miocardică masivă de glutation în perioada reîncălzirii.

În concluzie, hipotermia profundă la 5 — 10°C deprimă metabolismul general la valori foarte mici, fără a afecta reversibilitatea procesului.

Adaosul de glutation în lichidul de perfuzie pare a avea cel puţin aceeaşi importanţă ca şi ATP pentru reechilibrarea sistemelor energo-enzimatice ale miocardului după stopul circulator hipotermic.

BIBLIOGRAFIE

1. Barlow G., Spurr G. B. a. Bowe R. L., Fed. Proc., 1958, t. 17, nr. 1, p. 9.
2. Binet J. C., Saint Florent G. de et Aigueperse J., Rev. Prat., 1960, t. X, nr. 24, p. 2579.
3. Bodansky O., J. Biol. Chem., 1932, t. 99, p. 197.
4. Bodansky O., J. Biol. Chem., 1933, t. 101, p. 93.
5. Boyer P. D., Lardi H. a. Myrback K., *The Enzymes*, New York, Academic Press, 1959—1960.
6. Bruyet P., Meiganien-Gauthiers Ch. et Delaunay A., Ann. Biol. Clin., 1958, t. 10, nr. 12, p. 661.
7. Coggin C. J., Warenham E. E. a. Brewer L. A., Bull. Soc. Internat. Chir., 1960, t. XIX, nr. 4, p. 440.
8. Dubost Ch., Blondeau Ph., Weiss M., Lenfant Ch., Piwnica A., Laurent D. et Sporovieri L., Mém. Acad. Chir., 1960, t. 86, nr. 4—5.
9. Dudourg G., Bricaud H., Fontan F., Cottin D. et Broustet P., Pathol. Biol., 1958, t. 6, nr. 21—22, p. 1707.
10. Ellison R. G., Singal S. A., Moretz W. H., Brackney E. L., Butler W. H., Malloy W. C., Rossy J. H. a. Hall D. P., Surg. Forum, 1960, t. XI, p. 198.
11. Fiske C. H. a. Subbarow Y., J. Biol. Chem., 1925, t. 66, p. 375.
12. Folin O. u. Wu Y., J. Biol. Chem., 1919, t. 38, p. 98.
13. Goodman J. a. Rothstein A., J. Gen. Physiol., 1957, t. 40, nr. 6, p. 915.
14. Gollan Franck, *Physiology of cardiac surgery*, Springfield, Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1959.

Scanned with OKEN Scanner

XIX VARIAȚIILE MEDIULUI IONIC AL CONTRACȚIEI CARDIACE ÎN CURSUL HIPOTERMIEI PROFUNDE

Marian Ionescu
Exacustodian Păușescu
Aurelia Papahagi
Silviu Negreanu

Asupra schimburilor electrolitice ale fibrei cardiace, în timpul activității sale, s-au întreprins numeroase studii (8), (9), (15), (29), (32), care au dus la concluzia, devenită clasică, conform căreia contracția cardiacă normală și fenomenele bioelectrice pe care ea le generează implică anumite relații între concentrația tuturor electroliților intra- și extracelulari și, în special, un anumit raport între K^+ și Na^+ (gradientul cationic).

Aceste relații pot fi rezumate astfel (20):

1) contracția musculară se realizează odată cu ieșirea K^+ din elementele miofibrilare;

2) ieșirea K^+ din celulă se desfășoară paralel cu intrarea Na^+ în celulă;

3) scăderea K^+ intracelular este constantă în mușchiul incapabil să funcționeze eficient.

În relațiile dintre K^+, Na^+ și celelalte elemente ale contracției cardiace, Ca^{++} intervine ca antagonist al celui dintîi (1), (11), (12), iar Mg^{++} potențează acțiunea ATP-azei (32).

Hipotermia profundă (5—10°C) realizează un stop cardiac asemănător aceluia realizat de citratul de potasiu; consumul de oxigen al miocardului scade în primul caz cu 93% (27), iar în al doilea caz cu 95% (33).

Asupra modificării raporturilor electroliților din miocard în stopul hipotermic informațiile pe care le deținem sînt reduse. Gollan și colaboratori (10) menționează o scădere a K^+ în miocardul atrial (mai mare decît în mușchiul scheletal), ca unică modificare semnificativă; Guttman și Ross (13) susțin că frigul afectează mecanismul contracției musculare în mod indirect prin permeabilizarea membranei celulare și depolarizare, iar Mouldner și colaboratori (26) găsesc modificări evidente ale K^+ intracelular în hipotermia moderată.

Scanned with OKEN Scanner

Faţă de această situaţie ne-am propus să reluăm problema modificărilor mediului ionic al contracţiei cardiace în hipotermie profundă, incluzînd în studiul nostru şi anionii cei mai importanţi, deoarece există date care arată că stadiul activităţii contractile a muşchiului este în mod normal încheiat cu pătrunderea Cl^- în celulă (pe durata „after potenţial" — ului) şi că o serie de alţi ioni pot să-l substituie în ordinea puterii lor de pătrundere prin membrana celulară (6).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pe 29 cîini aduşi în stare de hipotermie profundă (5—10°C) cu ajutorul circulaţiei extracorporeale s-au efectuat dozări de Na^+, K^+, Mg^{++}, Ca^{++}, Cl^- şi CO_3H^-, după tehnici standard, din sînge recoltat simultan prin catetere din aorta ascendentă şi din sinusul coronarian în următoarele momente ale experienţei: *a*) înainte de răcire; *b*) la sfîrşitul răcirii; *c*) la începutul reîncălzirii; *d*) după reîncălzire. Mobilizarea electroliţilor în / din miocard s-a calculat după formula care urmează şi s-a raportat la 100 g ţesut şi minut.

$$C_m\ (D_m) = \frac{(C_a - C_v)\ D_c}{G_c}$$

în care:

$C_m\ (D_m)$ = captarea (descărcarea) electrolitului de către miocard în mEq/100 g ţesut/min
C_a = concentraţia arterială a electrolitului în mEq/100 ml plasmă
C_v = concentraţia venoasă a electrolitului în mEq/100 ml plasmă
D_c = debitul coronarian în ml/min
G_c = greutatea cordului în grame.

REZULTATE

a) *Raportul K/Na.* La 34 — 36°C cordul, pe cale de a fi răcit, a captat şi Na^+ (0,010 mEq/100 g/min) şi K^+ (0,019 mEq/100 g/min). Pe măsură ce temperatura organului a scăzut s-a accentuat retenţia de Na^+ (0,12 mEq/100 g/min), în schimb K^+ a fost descărcat în sîngele sinusului coronarian în cantitate mare (0,030 mEq/100 g/min). După stopul circulator total de 60 minute (la 5—10°C) configuraţia raportului K/Na s-a inversat; a fost captat K^+ de 4 ori mai mult în comparaţie cu cifrele de la începutul răcirii (0,08 mEq/100 g/min) şi eliminat Na^+ (0,100 mEq/100 g/min). Acest echilibru s-a instalat la 10—15°C în perioada reîncălzirii organismului şi nu s-a modificat în mod semnificativ cînd temperatura sa a atins din nou 36°C (fig. 1).

b. *Mg^{++} şi Ca^{++} miocardic.* Răcirea şi încălzirea organismului au avut un efect identic asupra comportamentului Mg^{++} şi Ca^{++} miocardic (fig. 2).

În timpul răcirii s-a înregistrat o tendinţă mai evidentă de eliminare a Ca^{++} din ţesut decît a Mg^{++}. De la o captare iniţială a Ca^{++} de 0,064 mEq/100 g/min s-a ajuns la o descărcare a acestuia de 0,071 mEq/100

Scanned with OKEN Scanner

g/min la 5°—10°C, în timp ce eliminarea Mg^{++} a crescut cu 0,018 mEq/100 g/min în același interval de timp.

De asemenea, încă de la începutul reîncălzirii s-a schițat tendința de restabilire a valorilor de fond ale acestor electroliți; această tendință a fost mai amplă în cazul Mg^{++}, care a fost captat pe toată perioada de reîncălzire (0,008—0,010 mEq/100 g/min), și mai puțin importantă pentru Ca^{++}.

Ritmul diferit de recuperare a Mg^{++} și Ca^{++} în cursul reîncălzirii cordului a determinat inversarea raportului Mg^{++}/Ca^{++} de la sfîrșitul reîncălzirii (Mg^{++} captat/Ca^{++} descărcat) față de același raport de la începutul răcirii organismului (Mg^{++} descărcat/Ca^{++} captat).

Comparînd evoluția K^{+} și Ca^{++} miocardic în cursul răcirii și reîncălzirii organismului (fig. 1 și 2) se poate observa că pe durata by-pass-ului de răcire miocardul a descărcat atît K^{+}, cît și Ca^{++}. Recuperarea acestor electroliți în etapele următoare a fost inegală: s-a captat mult K^{+} și foarte puțin Ca^{++}.

Balanța cationică a miocardului după stopul circulator de 45—60 minute la 5—10°C și perioada de reîncălzire a avut următoarea configurație: K^{+} și Mg^{++} predominant intracelular, Na^{+} și Ca^{++} predominant extracelular.

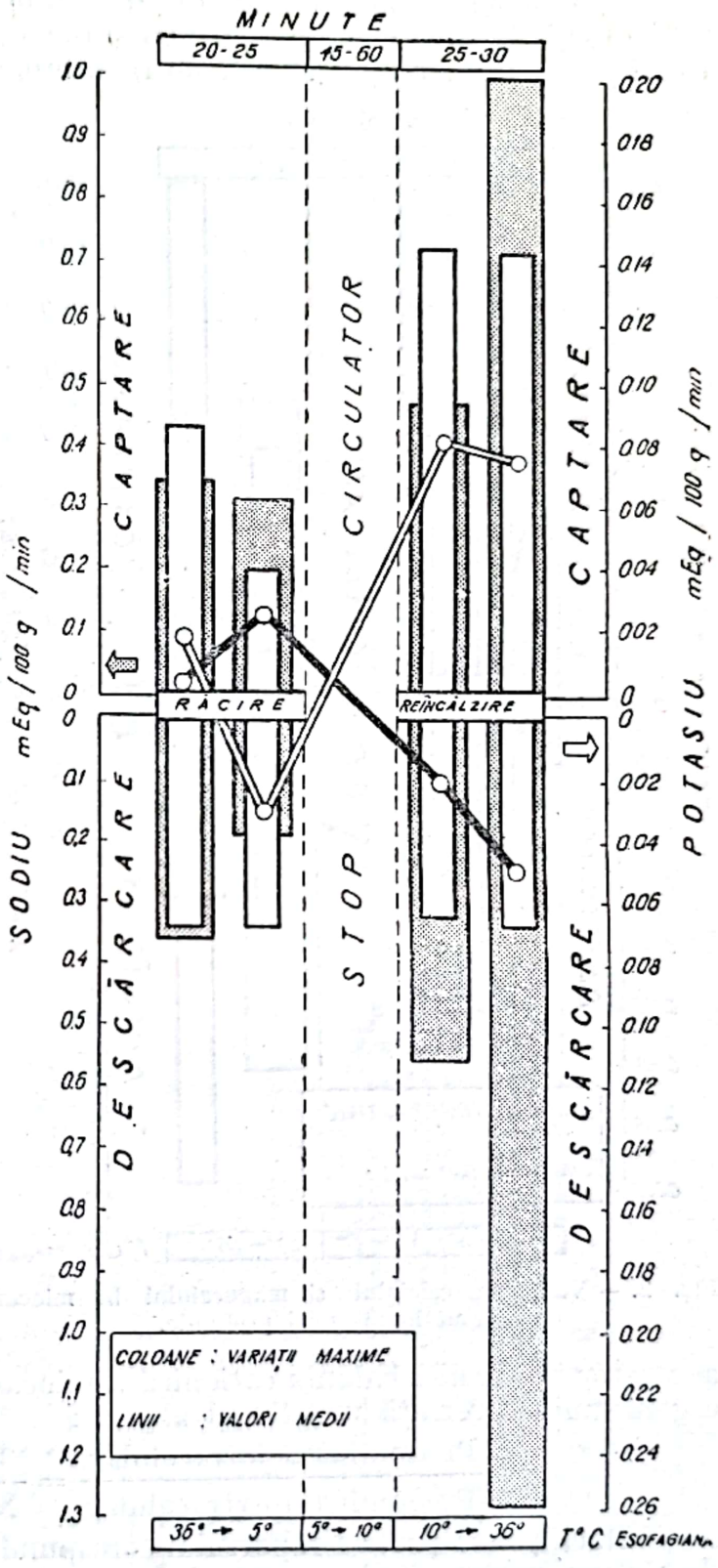


Fig. 1. — Variațiile sodiului și potasiului în miocard în cursul hipotermiei profunde.

c) *Comportamentul Cl^- și CO_3H^-*. Miocardul a descărcat continuu Cl^- și CO_3H^-, atît în cursul răcirii cît și în cursul reîncălzirii organismului. Descărcarea Cl^- s-a realizat într-un ritm progresiv crescut (de la o captare inițială de 0,05 mEq/100 g/min la o descărcare finală de 0,54 mEq/100 g/min), pe cînd descărcarea bicarbonatului a fost mai importantă după stopul circulator (0,24 mEq/100 g/min), cînd temperatura organismului a ajuns din nou la 36°C (fig. 3).

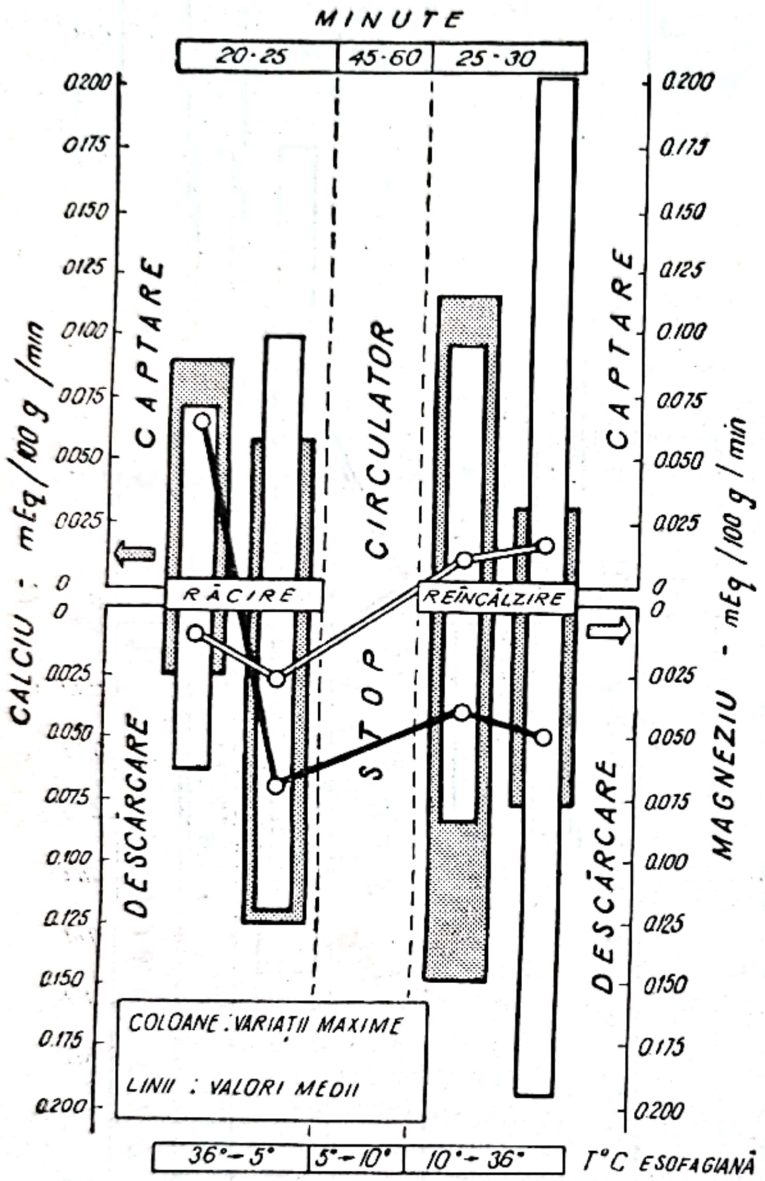


Fig. 2. — Variațiile calciului și magneziului în miocard în cursul hipotermiei profunde.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Datele prezentate ne dau posibilitatea să facem următoarele observații:

1) În cursul coborîrii temperaturii organismului la 5—10°C (temperatură esofagiană) miocardul descarcă în sinusul coronarian K^+, Ca^{++}, Mg^{++}, Cl^- și CO_3H^- și captează din sîngele arterial Na^+.

2) În perioada reîncălzirii organismului, după un stop circulator total de 45—60 minute miocardul captează mult K^+, Mg^{++} și mai puțin Ca^{++} și descarcă mult Na^+, Cl^- și CO_3H^-.

3) Datorită ritmului diferit de recuperare a acestor electroliți balanța cationică a miocardului la sfîrșitul reîncălzirii organismului prezintă următorul aspect:

$$\frac{\text{Predominant intracelular}}{\text{Predominant extracelular}} = \frac{K^+}{Na^+} \cdot \frac{Mg^{++}}{Ca^{++}}$$

Dacă prima parte a raportului corespunde configurației normale, cea de-a doua parte este inversată și demonstrează aviditatea mare pentru Mg^{++} a mușchiului cardiac în această perioadă.

Corelînd acest fapt cu datele noastre (21) privind evoluția fosforului anorganic și hidrolizabil și a fosfatazelor miocardice în cursul hipotermiei profunde, cu datele lui Ellison și colaboratori (5) și ale lui Szekeres și colaboratori (31) asupra modificărilor ATP și ADP în aceleași circumstanțe, precum și cu datele lui Szent-Györgyi și colaboratori (32) privind relațiile dintre Mg^{++} și ATP-ază, considerăm că dispunem de cîteva argumente în sprijinul următoarei ipoteze :

În cursul stopului circulator și a reîncălzirii organismului, miocardul descarcă o mare cantitate de fosfor anorganic, ceea ce înseamnă că pe această perioadă enzimele hidrolitice în care se încadrează și ATP-aza sînt foarte active. Activitatea ATP-azei este condiționată de anumite modificări ale complexului actină-miozină.

Astfel din cercetările lui Engelhardt și Liubimova (citat după (20)) se știe că activitatea ATP-azică în miocard este desfășurată de miozina liberă și prezintă o anumită periodicitate.

Se știe de asemenea că în mușchiul în repaus, miozina decuplată din complexul actină-miozină, se află sub formă de miozinat de magneziu și că numai în această stare posedă activitate ATP-azică, dacă

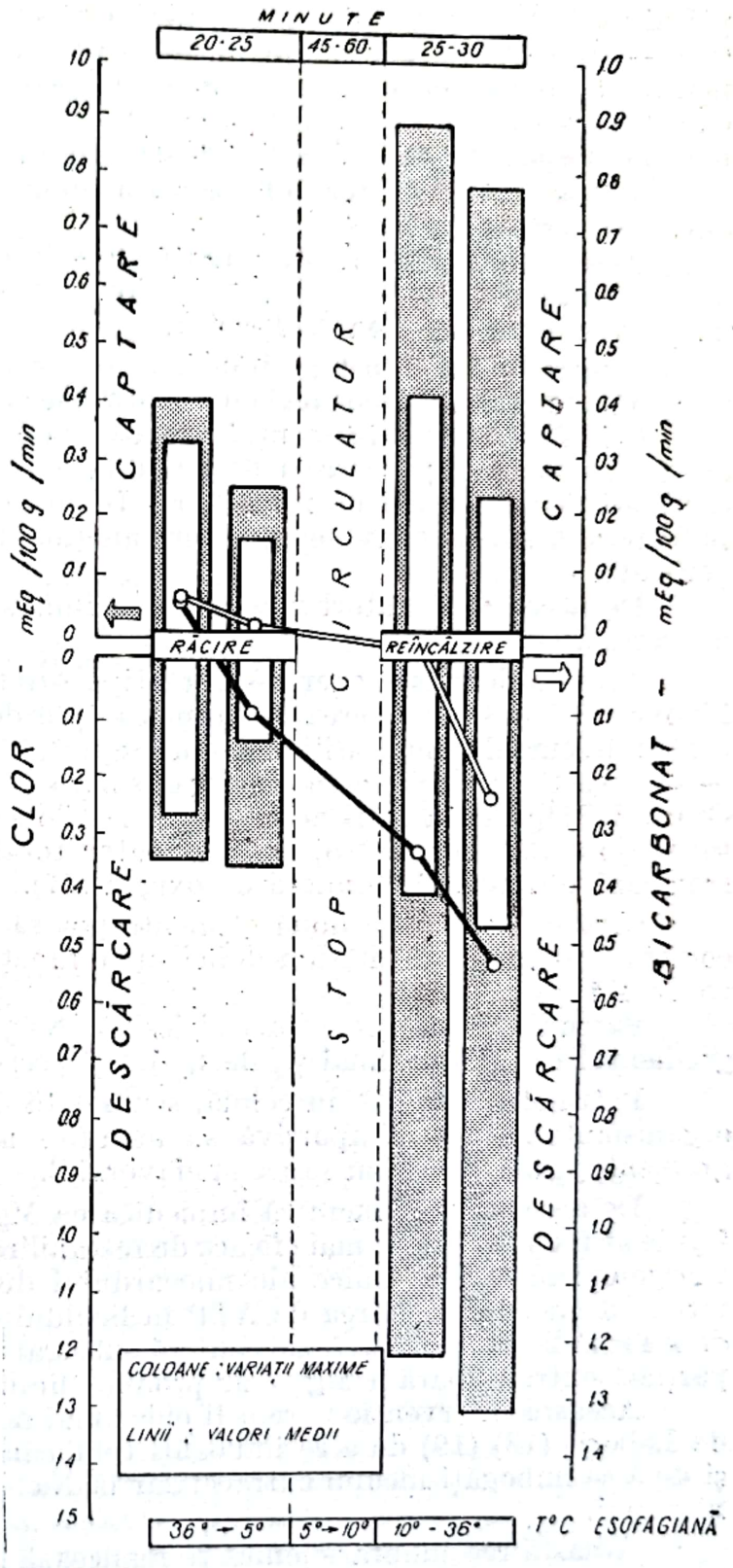


Fig. 3. — Variațiile clorului și bicarbonatului în miocard în cursul hipotermiei profunde.

pH-ul mediului este 9, adică mult mai ridicat decît pH-ul propriu muscular (6,95—7,00). Prin urmare la acest ultim pH, miozinatul de magneziu nu mai are activitate enzimatică. Cînd datorită excitaţiei, miozina se uneşte cu actina, aceasta schimbă pH-ul optim pentru activitatea ATP-azică a miozinei de la valoarea alcalină la aceea proprie muşchiului.

Reiese că activitatea ATP-azică a miozinei apare cînd acest sistem enzimatic este activat.

Activarea ATP-azei este condiţionată de concentraţia ionică globală a mediului. În cazul unei concentraţii ionice scăzute sau excesive, miozina nu-şi exercită activitatea ATP-azică.

Experimental a fost posibil să se observe că activitatea ATP-azică maximă este atinsă de miozină la pH 7 cu o concentraţie ionică de 0,16 M(20).

Cele două elemente esenţiale pentru activarea ATP-azei, adică prezenţa în exces a Mg^{++} şi refacerea potenţialului cationic intracelular sînt caracteristice perioadei de reîncălzire. Imposibilitatea de a se resintetiza ATP pare a sta la baza dereglărilor funcţionale ale organului în această perioadă.

De aceea unii autori recomandă administrarea de ATP în lichidul de perfuzie (5).

Această dereglare energo-enzimatică este similară aceleia produsă de hipoxie (23) (28) şi sugerează faptul că spre deosebire de perioada refrigerării, în cursul reîncălzirii, pînă cînd se restabileşte nivelul termic normal — şi cîtva timp după aceea —, organismul se află într-o hipoxie relativă. Oricît de deprimată ar fi activitatea metabolică a miocardului la tempetaturi joase, în cursul stopului circulator total de lungă durată se conrractează o datorie însemnată de oxigen (27).

Care dintre aceste două elemente pot să fie sau este necesar să fie corectate pentru a se înlătura deficienţele funcţionale postperfuzionale ale cordului?

Pătrunderea K^+ în celulă şi ieşirea Na^+ din celulă tind să refacă gradientul cationic normal şi, deci, sînt procese favorabile.

Pătrunderea Mg^{++} în celulă, semnalată de noi în cursul reîncălzirii organismului, tinde dimpotrivă să modifice aspectul normal al acestui gradient şi, deci, este un proces nefavorabil.

De aceea presupunem că împiedicarea Mg^{++} de a pătrunde în miofibrile ar fi o modalitate mai eficace de restabilire a echilibrului complexelor energo-enzimatice şi ionice ale miocardului după stopul circulator hipotermic decît administrarea de ATP în lichidul de perfuzie. Administrarea de ATP în lichidul de perfuzie conferă substrat ATP-azei, pe cînd blocarea parţială extracelulară a Mg^{++} ar produce limitarea acţiunii enzimei.

Această intervenţie pare a fi chiar mai necesară decît aceea propusă de Laborit (18) (19) de a se îmbogăţi celula în K^+ în timpul hipotermiei şi de a se îmbogăţi mediul extracelular în Na^+ în timpul reîncălzirii organismului.

Această reechilibrare ionică se realizează în mod implicit atunci cînd se creează condiţiile unei activităţi normale a complexelor enzimatice care intervin pe liniile mari metabolice.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru aceasta pare a nu fi obligatorie administrarea de glucoză. În cazurile noastre restabilirea gradientului cationic (K^+/Na^+) s-a realizat după stopul circulator în hipotermie, fără administrarea de glucoză și chiar în cazuri în care miocardul descărca glucoză în sinusul coronarian (27). Frigul pare a modifica permeabilitatea membranei celulare în mod specific.

Sîntem de acord cu Eckel (4) și Laborit (18) (19) că scăderea pH-ului prin deficit de K^+ este importantă și că în condițiile hipotermiei eliberarea de H^+ de către celula cu metabolism deprimat este un fapt constant. Dacă nu s-ar corecta destul de rapid în cursul reîncălzirii organismului, mediul acid intracelular ar constitui un element de frînare a activității ATP-azei.

Eliminarea masivă de Cl^- și CO_3H^- pe care am constatat-o în cazurile noastre mai ales în perioada reîncălzirii organismului intervine ca o modalitate de corectare a acestui dezechilibru ionic.

BIBLIOGRAFIE

1. Bozier E., Amer. J. Physiol., 1952, t. 168, p. 760.
2. Cannon P. R., Metabolism, 1953, t. 2, p. 297.
3. Dobrova N. B., Konstantinov B. A. i Hilkin A. M., Vestn. hirurghia, 1959, t. 82, nr. 5, p. 90.
4. Eckel E., Batschner A. V. a. Wood D. H., Fed. Proc., 1958, t. 17, nr. 1, p. 39.
5. Ellison R. G., Singal S. A., Moretz W. H., Brackney E. L., Butler W. H., Malloy W. C., Rossy J. H. a. Hall D. P., Surg. Forum, 1960, t. XI, p. 198.
6. Falk G. a. McGrath W. R., Fed. Proc., 1958, t. 17, nr. 1, p. 44.
7. Feinberg H., Gerola A. a. Katz L. N., Fed. Proc., 1958, t. 17, nr. 1, p. 45.
8. Fleckenstein A., Klin, Wschr., 1949, t. 21, p. 360.
9. Fleckenstein A., *Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv*, Berlin, Ed. J. Springer, 1955.
10. Gollan F., Cuilford R. G. a. Norman O. S., Amer. J. Physiol., 1957, t. 189, nr. 2, p. 277.
11. Gossweiler N., Kipfer K., Porett G. u. Rummel W., Pflüg, Arch. Physiol., 1954, t. 260, p. 154.
12. Green J. P., Giarman N. J. a. Salter W. T., Amer. J. Physiol., 1952, t. 171, p. 174.
13. Guttman R. a. Ross S., Fed. Proc., 1958, t. 17, nr. 1, p. 64.
14. Hazard J., *Le potassium en biologie et en thérapeutique*, Paris, Ed. Exp. Sci. Franc., 1954, p. 48.
15. Hodgkin A. L. a. Huxley A. F., Brit. J. Physiol., 1947, t. 106, p. 341.
16. Ionescu L., Păușescu E., Ionescu M. și Modoran F., *Balanța hidro-electrolitică a organismului în cursul hipotermiei profunde*, acest volum, p. 339.
17. Kayser Ch., Acta de l'Inst. d'Anésthesiol., 1955, t. III, p. 103.
18. Laborit H. et Weber B., Bull. Inst. Intern. Froid., 1958, Annexe, nr. 3, p. 63.
19. Laborit H. *Bases physio-biologiques et principes généraux de réanimation*, Paris, Ed. Masson, 1958, p. 236.

Scanned with OKEN Scanner

XX CONSUMUL DE OXIGEN ŞI UTILIZAREA SUBSTANŢELOR DE COMBUSTIE DE CĂTRE MIOCARD ÎN HIPOTERMIA PROFUNDĂ

Exacustodian Păuşescu
Bradu Fotiade
Ludovic Ionescu
Paul Nazarian

Cercetări clasice au arătat că la 36°C cordul consumă pînă la 20% din oxigenul necesar întregului organism şi că nu poate contracta decît o foarte redusă datorie de oxigen (0,06 cm^3/g ţesut). Această constatare este în concordanţă cu datele lui McGinty şi Miller (21), care au demonstrat că miocardul foloseşte în condiţiuni normale de aproape 8 ori mai mult acid lactic (5,16 mg/100 g ţesut/min) decît glucoză (0,65 mg/100 g ţesut/min) şi cu acelea ale lui Bing şi colaboratori (4), (5), care susţin că 30—100% din substratul metabolic al acestuia este constituit de acidul lactic.

Hipoxia inversează raportul de utilizare acid lactic/glucoză.

Date mai recente (8), (23) tind să dovedească totuşi că inima poate face o datorie mai mare de oxigen (1,5 cm^3/g ţesut), că poate metaboliza în condiţiuni de normotermie şi aport suficient de oxigen o mare cantitate de glucoză (18% din glucoza plasmatică) şi că glicogenul miocardic este mai uşor mobilizabil (5—8%/oră) decît s-a crezut pînă acum. Capacitatea cordului de a utiliza glucoza, independent de gradul saturaţiei cu oxigen a sîngelui, explică posibilitatea de a-l reanima după un stop circulant de 15 minute la 36°C, dacă s-a recurs la un aport masiv de glucoză (19).

În ceea ce priveşte metabolismul miocardic în hipotermie, majoritatea cercetărilor au fost efectuate la temperatura de 15—20°C; pentru acest nivel termic există în prezent o evidenţă experimentală şi clinică, însă insuficient de concludentă (10), (12), (13), (16), (19), (27). Hipotermia profundă sub 10°C este o preocupare nouă a cercetătorilor (20) şi din acest domeniu noi cunoaştem foarte puţine lucrări.

Acest motiv, precum şi observaţia lui Laborit şi Weber (19), potrivit căreia la temperatura de 17°C protecţia cerebrală este asigurată, dar reanimarea cardiacă devine adesea lungă şi dificilă chiar după un stop circulator de 15 minute (invers faţă de ceea ce se întîmplă în cursul stopului

în condițiuni de normotermie), ne-au determinat să urmărim consumul de oxigen și utilizarea substanțelor de combustie de către miocard pînă la temperatura de 5—6°C.

MATERIAL ȘI METODĂ

Hipotermia a fost indusă cu ajutorul unui aparat pompe-oxigenator, prevăzut cu un dispozitiv de răcire și reîncălzire a sîngelui. S-a utilizat fie sînge refrigerat în prealabil la 8 — 10°C, fie sînge răcit progresiv în cursul experimentului.

Evoluția curbelor termice înregistrate cu termocupluri Ellab și Yellow-Spring în mușchiul cardiac în cursul perfuziei totale a organismului este arătată în figura 1.

S-au efectuat determinări oximetrice (oximetru universal Atlas) și dozări colorimetrice (colorimetru Beckman) de glucoză și acid lactic la 22 cîini în probe de sînge recoltate simultan de la nivelul spațiului aortic suprasigmoidian și din sinusul coronarian în următoarele momente ale experimentului: începutul răcirii, înainte și la sfîrșitul stopului circulator total, la sfîrșitul reîncălzirii.

Consumul de oxigen al miocardului a fost calculat după formula standard (2) (3) (22);

$$C_m O_2 = 1{,}34 \times Hb \times D_{a-v} O_2 \times D_c \times 10^{-4}$$

în care:

CmO_2 = consumul de oxigen al miocardului în cm³/100 g țesut/min;

Hb = cantitatea de hemoglobină în g din 100 ml sînge;

$D_{a-v}O_2$ = diferența arterio-venoasă în procente de oxihemoglobină;

D_c = debitul coronarian în ml/min pentru 100 g țesut.

Glucoza s-a dozat după metoda Somogyi (34), iar acidul lactic după metoda Van Slyke-Salkowski.

Pentru a se putea calcula coeficientul respirator al mușchiului cardiac s-au efectuat și determinările corespunzătoare ale volumelor de bioxid de carbon după metoda manometrică Van Slyke.

Pe un alt lot de 10 cîini a fost studiat consumul de oxigen al omogenatelor unor fragmente de mușchi cardiac și creier, recoltate în cursul inducerii hipotermiei profunde (fig. 1). S-a utilizat metoda Warburg-Barcroft (1), (30).

REZULTATE

I. *a.* Consumul de oxigen al miocardului a fost cuprins între 1,59 și 9,30 cm³/100 g țesut/min (valoarea medie: 4,42 cm³/100 g țesut/min) la începutul răcirii și a scăzut la 0,08—1,20 cm³/100 g țesut/min cînd temperatura sa a ajuns la 5°8—10°5 C. Aceasta arată că la acest nivel termic, consumul de oxigen al miocardului s-a redus cu 93% față de cifrele de referință. Dacă se ține seama însă că la începutul răcirii temperatura cordului era cuprinsă între 30 și 34°C înseamnă că reducerea reală a consumului miocardic de oxigen a fost mai mare de 93%.

La începutul reîncălzirii (moment corespunzător unui nivel termic mediu de 16°5 C) consumul de oxigen a crescut la 3,71 cm³/100 g țesut/min (limitele: 1,81—14,1 cm³/100 g țesut/min). Cînd organismul a atins din nou temperatura normală consumul miocardic de oxigen a devenit aproape

Scanned with OKEN Scanner

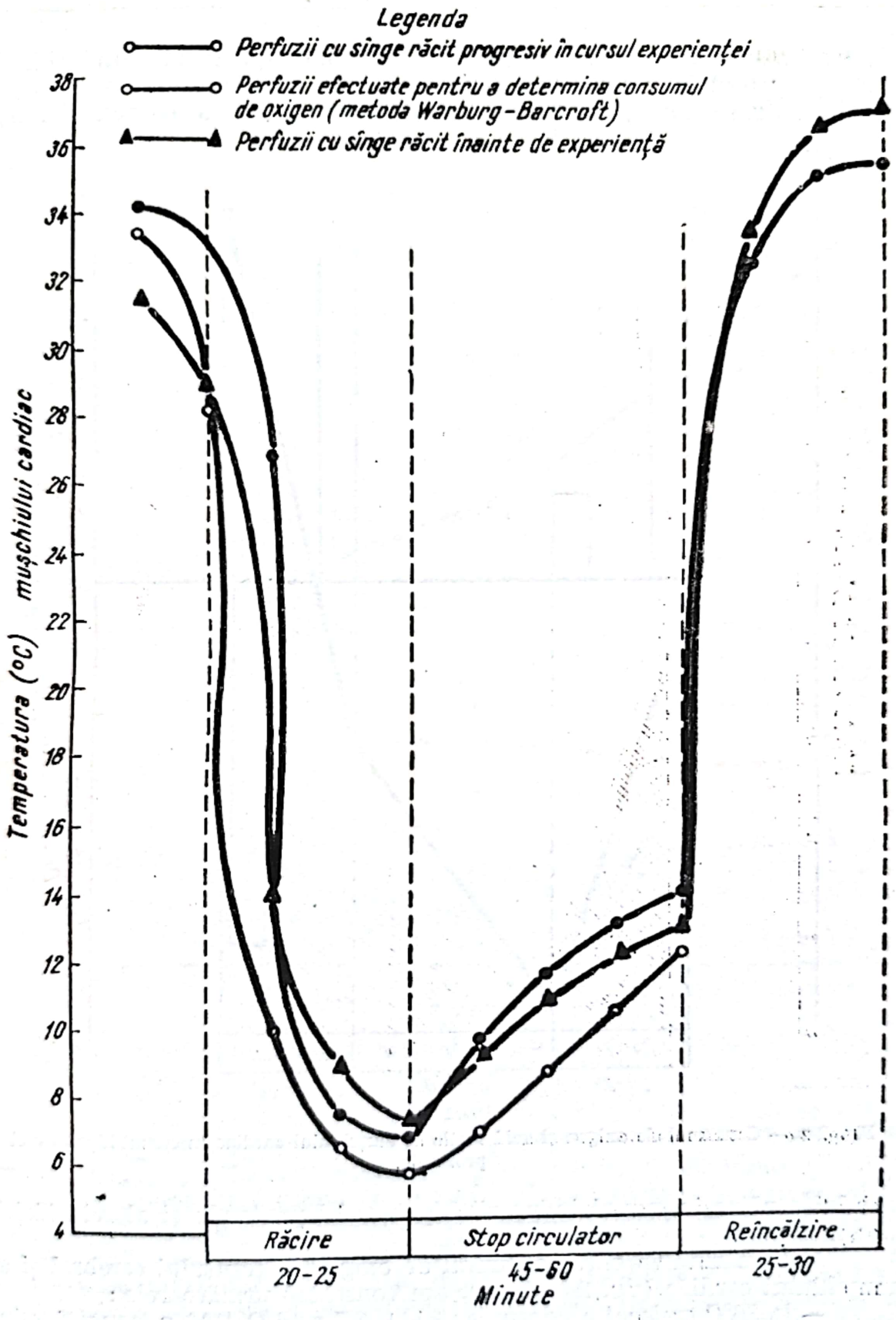


Fig. 1. — Modalitățile de inducere a hipotermiei profunde.

Scanned with OKEN Scanner

de 2 ori mai mare decît consumul de fond, fiind cuprins între 3,97 și 20,2 cm^3/100 g țesut/min (în medie 8,34 cm^3/100 g țesut/min).

În figura 2 *a* este arătată evoluția consumului de oxigen al mușchiului cardiac în cursul inducerii hipotermiei profunde și al reîncălzirii organismului.

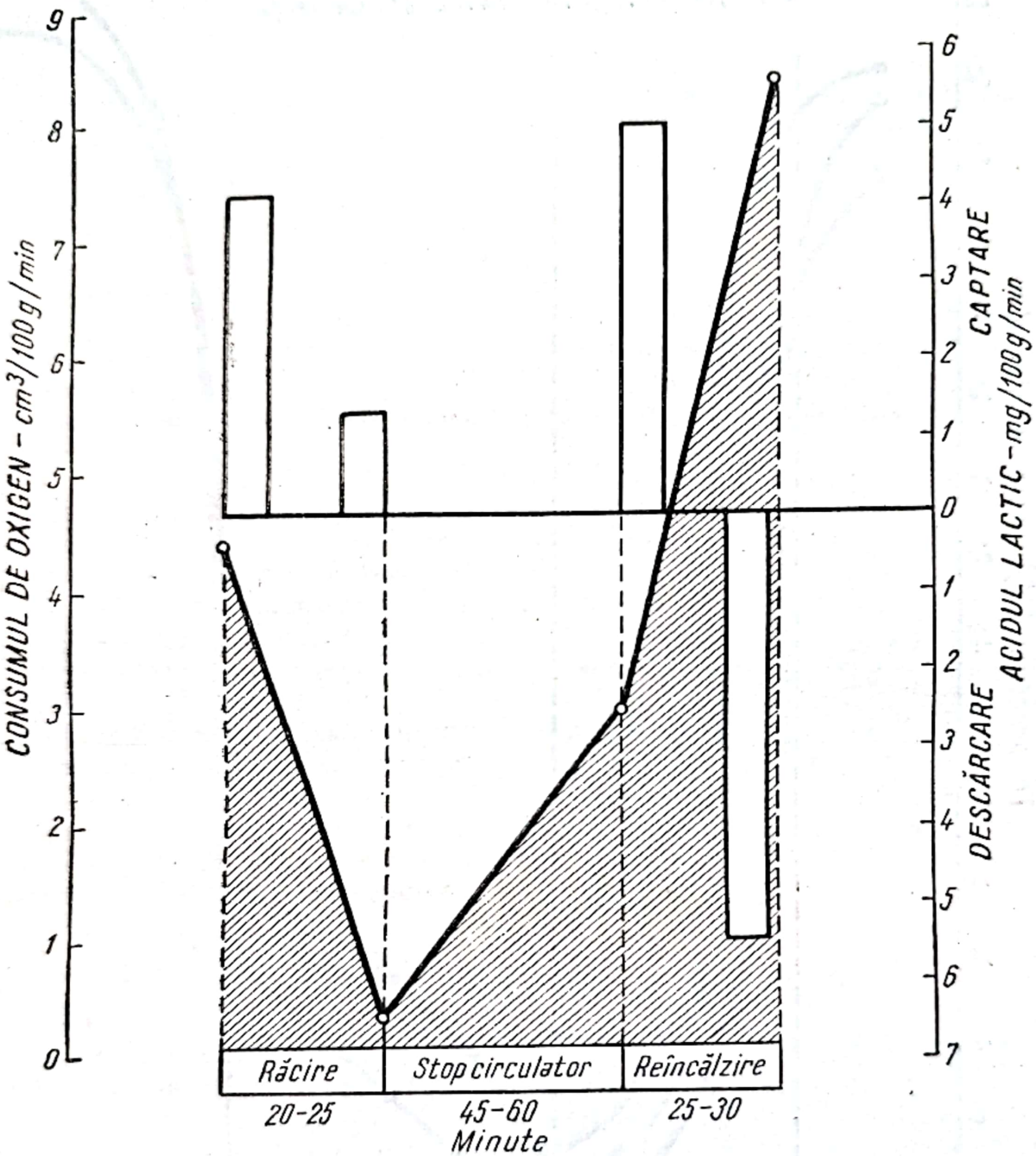


Fig. 2 *a*. — Consumul de oxigen și acid lactic al mușchiului cardiac în cursul hipotermiei profunde.

b. Urmărind *in vitro* consumul de oxigen al țesutului cerebral și al mușchiului cardiac (fig. 2 *b* și 2 *c*), am constatat următoarele :

— la 36°C creierul a consumat 74 $\pm$ 5,7 cm^3 O_2/100 g țesut/30 min, iar mușchiul cardiac 32 $\pm$ 6 cm^3 O_2/100 g țesut/30 min ;

— la 18—20°C creierul a consumat 26,7 ± 6 cm³ O_2/100 g țesut/30 min, iar mușchiul cardiac 36 ± 9 cm³ O_2/100 g țesut/30 min, ceea ce înseamnă că la această temperatură consumul de oxigen al creierului

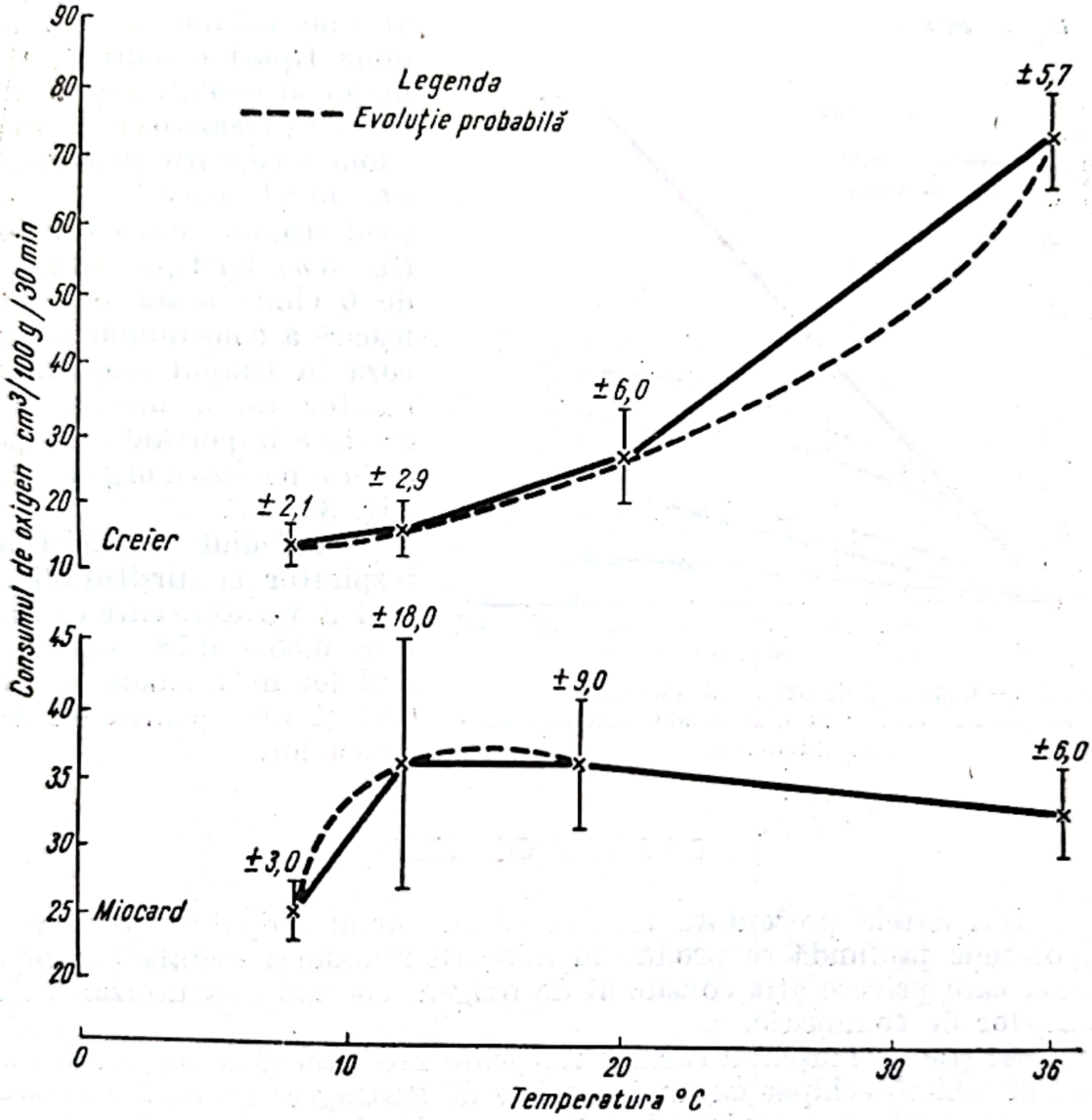


Fig. 2 *b*. — Consumul de oxigen al țesutului cerebral și al mușchiului cardiac la diverse temperaturi (metoda Warburg-Barcroft).

s-a redus cu 64%, în timp ce consumul de oxigen al mușchiului cardiac a crescut cu 12%;

— scăderea consumului de oxigen al creierului a fost mai puțin intensă sub 20°C, în timp ce scăderea marcată a consumului de oxigen al miocardului s-a produs abia sub 12°C (cu 31%).

II. *a*. Consumul de acid lactic al miocardului a avut o evoluție asemănătoare cu acela al oxigenului pînă la sfîrșitul reîncălzirii organismului, cînd a crescut mult nivelul său în sîngele sinusului coronarian

(fig. 2 *a*). Procentual, consumul de acid lactic al mușchiului cardiac a scăzut cu 69% la sfîrșitul răcirii și a crescut cu 20% imediat după stopul circulator total; acidul lactic nu a mai fost captat la sfîrșitul reîncălzirii.

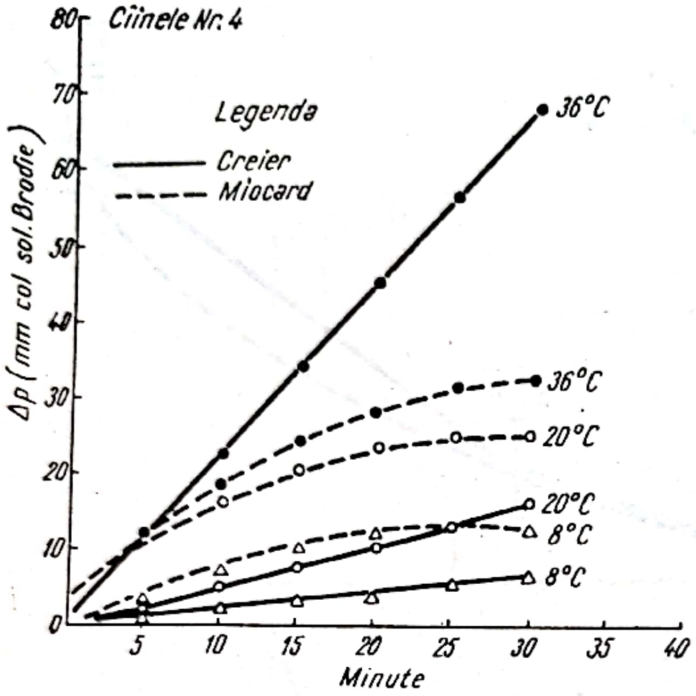


Fig. 2 *c*. — Consumul de oxigen al țesutului cerebral și al mușchiului cardiac la 8, 20 și 36°C (metoda Warburg-Barcroft)

b. Consumul de glucoză al miocardului a prezentat două tipuri evolutive: tipul major al evoluției (lot de 16 cîini) ilustrează o creștere continuă a captării glucozei, cu un nivel maximal la sfîrșitul stopului circulator total (fig. 3 *a*), iar tipul minor (lot de 6 cîini) arată o scădere ușoară a consumului de glucoză în timpul stopului circulator total, urmată de o creștere importantă în perioada reîncălzirii organismului (fig. 3 *b*).

Calculul coeficientului respirator la sfîrșitul reîncălzirii a furnizat cifre cuprinse între 0,63 și 0,78 pentru primul lot de animale și între 0,91 și 1,00 pentru cel de-al doilea lot.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Din datele prezentate rezultă că în cursul stopului circulator în hipotermie profundă se produc în miocard remanieri metabolice importante, care privesc atît consumul de oxigen, cît mai ales utilizarea substanțelor de combustie.

Se știe că mușchiul cardiac nu poate face stocaj de oxigen (6), dar este în schimb echipat cu un dispozitiv de sustragere maximă a acestuia din sînge și cu un mecanism glicolitic anaerobiotic, capabil să devină sursa majoră de energie în condițiuni de hipoxie (15).

În experiențele noastre de hipotermie profundă consumul de oxigen a scăzut cu peste 93% (la temperatura de 5—10°C), în timp ce consumul de glucoză a crescut de 8,5 ori față de consumul normotermic. Aceasta dovedește că temperaturile foarte joase modifică echilibrul dintre arderile aerobiotice și arderile anaerobiotice, în favoarea acestora din urmă, împiedicînd captarea oxigenului de către țesut (în condițiile noastre experimentale, diferența arterio-venoasă a saturației cu oxigen a sîngelui coronarian a fost de 1,6 procente oxihemoglobină).

Față de țesutul cerebral punctul termic de conversiune a liniei metabolice a miocardului este situat mult mai jos. Datele obținute din deter-

Scanned with OKEN Scanner

minarea comparativă a consumului de oxigen *in vitro* au arătat că pentru țesutul cerebral acest punct critic este la 21°C, iar pentru miocard la 12°C, ceea ce înseamnă că o protecție sigură a ambelor organe față de hipoxie se realizează numai sub 10—12°C.

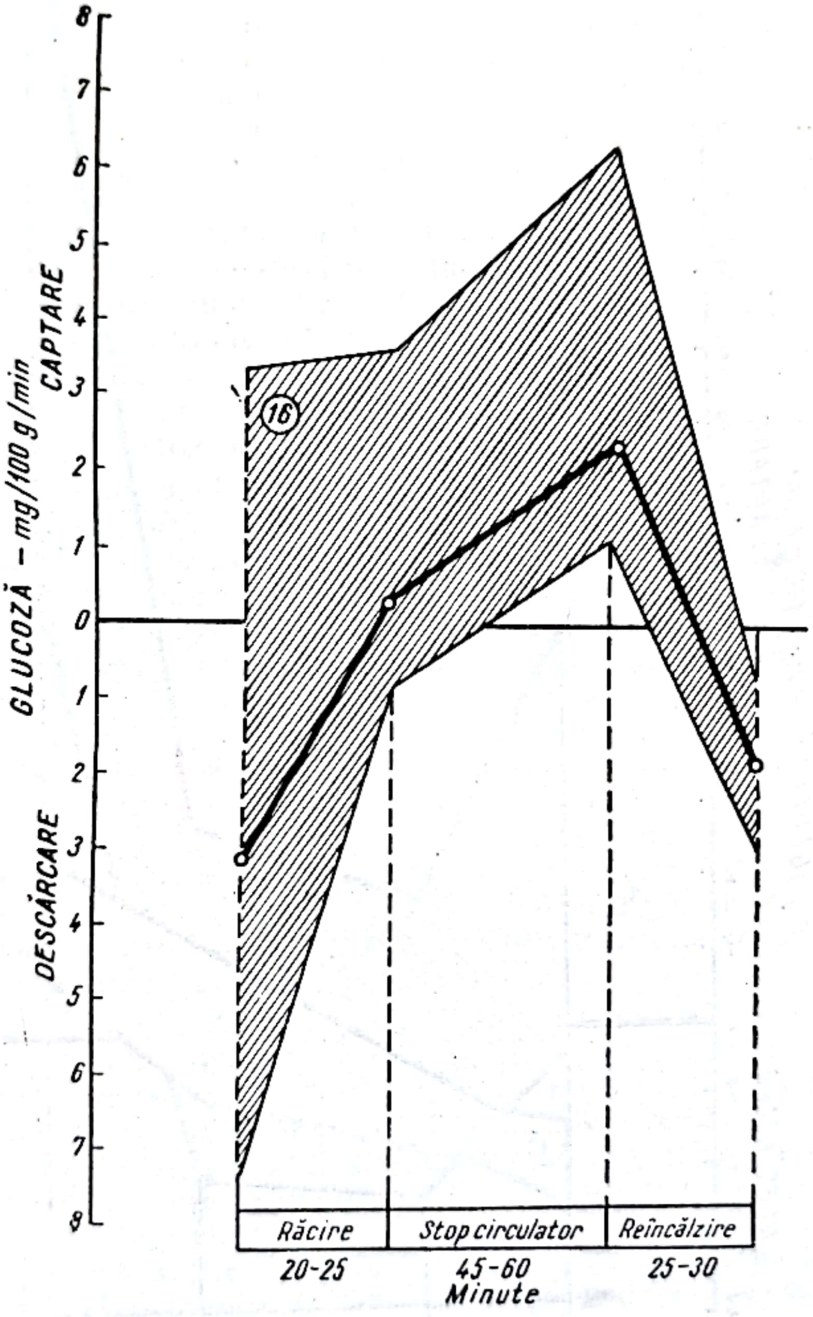


Fig. 3 *a*. — Consumul miocardic de glucoză în cursul hipotermei profunde (16 cazuri).

În acest caz, stopul circulator total poate dura 45—60 minute.

Punctul termic critic al miocardului stabilit de Hannon (16) în studii *in vitro*, efectuate pe secțiuni Arrhenius cu aceeași metodă, este mult

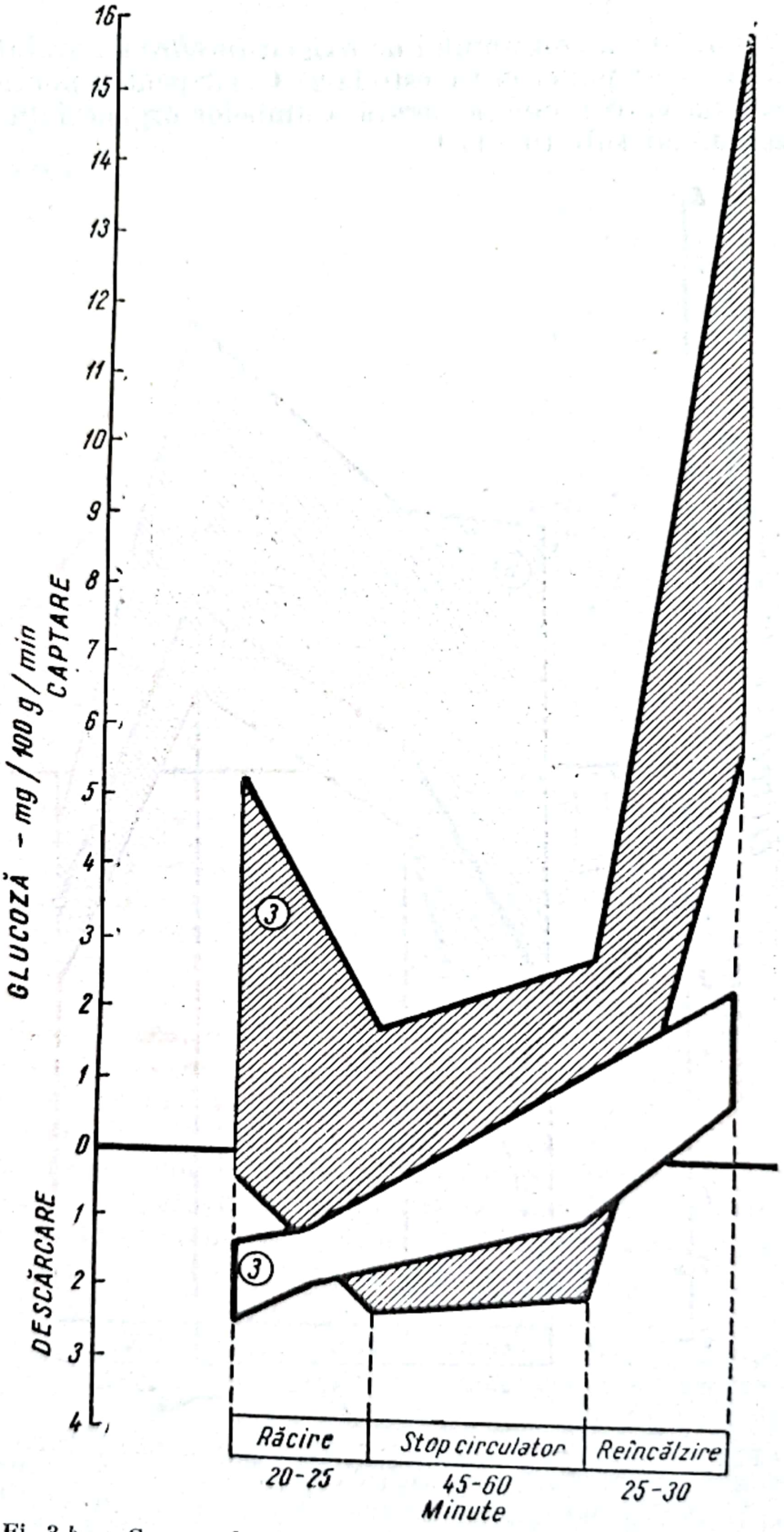


Fig. 3 *b*. — Consumul miocardiac de glucoză în cursul hipotermiei profunde (6 cazuri).

Scanned with OKEN Scanner

mai mare (21°C), dar atît datele noastre, cît şi acelea ale lui Laborit şi Weber (19) infirmă observaţiile acestui autor.

Pînă la aproximativ 12°C miocardul nu-şi reduce consumul de oxigen, ci dimpotrivă se pare că acesta poate să crească. Oricît de paradoxală ar părea această observaţie, noi o susţinem pe baza următoarelor fapte :

1. Dintre cele 10 animale în hipotermie profundă al căror consum miocardic de oxigen a fost studiat *in vitro*, 8 au furnizat date care arată o creştere de 12% a acestuia pînă la temperatura de 12°C, cînd s-a produs brusc o scădere de 31%.

2. Presiunea parţială a oxigenului creşte brusc în creier la 22°C şi în miocard la 14°C (25).

3. Inima îşi încetează activitatea electrică în jurul temperaturii de 12°C. Pînă la 16—18°C cordul îşi reduce treptat ritmul, fără ca electrocardiografic să apară anomalii. O dată cu reducerea ritmului, forţa de contracţie a miocardului creşte ; unii autori susţin că la 18—20°C forţa de contracţie a miocardului este de cîteva ori mai mare decît forţa de contracţie la 36°C (13). Producerea de energie necesară efectuării unui asemenea travaliu se realizează pe seama arderii oxidative a glucozei (18).

4. Laborit (19) a observat că la temperatura normală cu un aport masiv de glucoză reanimarea cardiacă este în general simplă după 15 minute de stop circulator, dar se produc leziuni cerebrale constante, uneori ireversibile, în timp ce la 17°C protecţia cerebrală este asigurată, dar reanimarea cardiacă devine adesea lungă şi dificilă.

Miocardul este singurul dintre ţesuturile studiate de noi (ficat, creier, rinichi, muşchi scheletal) care a prezentat acest comportament particular în timpul refrigerării.

În perioada reîncălzirii organismului, consumul de oxigen al cordului a crescut de 1,5 ori în comparaţie cu valoarea de fond, dar consumul de acid lactic şi glucoză a scăzut la majoritatea animalelor. Coeficientul respirator determinat în această perioadă a arătat că se utilizează ca substanţă de combustie acizii graşi sau aminoacizii. În acelaşi sens pledează şi modificările transaminazelor miocardice observate de noi (24) în cursul hipotermiei profunde.

Din cercetările lui Cavert şi colaboratori (8) şi Blount şi Meyer (7) reiese de asemeni că în mod normal 50% din glucoza reţinută din sîngele coronarian este transformată de miocard în glicogen, lactat, piruvat sau bioxid de carbon, restul fiind utilizată pentru conversiune în alţi metaboliţi. Ikins şi colaboratori (17) şi Winterschid şi colaboratori (36) arată că utilizarea glucozei creşte în by-pass-ul cardio-pulmonar total, dar mai ales în stopul cardiac electiv.

Conform datelor noastre, în perioada reîncălzirii, după un stop circulator de 45—60 minute la 5°8—10°5 C, consumul miocardic de glucoză şi acid lactic scade, deşi consumul de oxigen este foarte intens. Miocardul recurge la acizi graşi, pe care îi metabolizează probabil pe calea unui mecanism conexant. Această posibilitate este sugerată şi de observaţiile lui Szekeres şi colaboratori (33) privind comportamentul fosforului anorganic, fosfocreatinei, adenozintrifosfatului şi adenozindifosfatului în hipotermie, precum şi de observaţiile noastre asupra variaţiilor fosforului

Scanned with OKEN Scanner

anorganic, fosforului hidrolizabil, fosfatazelor și creatininei din miocard în aceeași circumstanță (24). Descărcarea de glucoză și acid lactic — constatată de noi după stopul circulator — mai poate avea și altă semnificație, în afară de aceea a unei utilizări limitate :

— glicogenoliză miocardică crescută, semnalată și de Ellison și colaboratori (10) după un stop circulator de 30—60 minute ;

— antrenarea glucozei și acidului lactic din interstițiu prin creșterea debitului coronarian (descori la 350—500 ml/min), înainte de a fi captate de celulele miocardice (15), corectarea modificărilor permeabilității de membrană produsă de hipoxie realizîndu-se în timp (9), (11) ;

— mecanism de evitare a unei excesive datorii de oxigen.

Acest aspect metabolic miocardic din perioada reîncălzirii organismului trebuie corelat cu alte observații referitoare la reactivitatea organismului la diverse nivele termice (25) și la substratul biochimic al acestei reactivități. S-ar putea omologa acest aspect metabolic cu o hiperfuncție compensatorie a inimii față de hipoxia relativă a țesutului propriu și a celorlalte țesuturi, în determinarea căreia intervine prevalența sistemului catecolaminic față de sistemul colinergic (26), (29). Este cunoscut de mult faptul că nivelul plasmatic ridicat al catecolaminelor produce o creștere a consumului de oxigen și epuizarea rezervelor de glicogen ale mușchiului cardiac prin glicoliză exagerată, blocarea reacțiilor de transformare a acidului lactic în glucoză și de polimerizare a acesteia.

În concluzie numai sub temperatura de 12°C se realizează o depresiune metabolică miocardică suficientă pentru un stop circulator de 45—50 minute. În aceste condiții, consumul de oxigen al miocardului scade cu peste 93%, adică la fel ca în cazul inducerii unui stop circulator cu citrat de potasiu (35).

În condițiile unui stop circulator în hipotermie profundă se produce conversiunea liniei metabolice normale a miocardului în sensul utilizării glicolizei anaerobe și a acizilor grași ca sursă de energie. Această conversiune are un caracter reversibil, faza critică a restabilirii glicolizei aeroabe limitîndu-se la o scurtă perioadă din cursul reîncălzirii organismului.

BIBLIOGRAFIE

1. ABDERHALDEN E., *Physiologischen Praktikum*, Berlin. Ed. J. Springer, 1929, p. 26.
2. ASCEULOVA E. N., ROSENTRAUCH L. V. i TRUBETKOI A. V., Eksper. Hirurgia, 1960, t. 6. p. 79.
3. BEUREN A., SPARKS E. a. BING R. S., Amer. J. Cardiol., 1958, t. 1, p. 103.
4. BING R. S., CHOUNLHURY J. D. a. MICHAL G., Ann. Intern. Med., 1958, t. 49, p.1201.
5. BING R. S., SIEGEL A., VITALE A., BALBONI F., SPARKS E., TAESCHLER M., KLAPPER M. a. EDWARDS S., Amer J. Med., 1953, t. 15, p. 284.
6. BJÖRK G., Amer. Heart J., 1956, t. 52, p. 624.
7. BLOUNT H. D. a. MEYER K. DALLAS, Fed. Proc, 1958, t. 17, nr. 1, p. 16.
8. CAVERT H. MEAD, SANG DON REE a. RUTH B. DEAL, Fed. Proc., 1958, t. 17, nr. 1, p. 24.
9. DE WEESE J. A., JONES T. I. a. MAHONEY E. B., Surg. Forum, 1957, t. VIII, p. 298.

Scanned with OKEN Scanner

XXI STUDIU COMPARATIV AL METABOLISMULUI ORGANELOR CENTRALE ŞI AL PERIFERIEI ÎN HIPOTERMIA PROFUNDĂ

Marian Ionescu
Bradu Fotiade
Exacustodian Păuşescu
Ludovic Ionescu
Rodica Florescu

În scopul de a cunoaşte care sînt consecinţele metabolice ale unui stop circulator de durată în cursul răcirii diferenţiale a organismului, am efectuat investigaţii asupra consumului de oxigen global şi pe organe şi asupra comportamentului unor substanţe de combustie sau de dezintegrare proteică în hipotermia profundă.

Pe cît de numeroase sînt datele pe care le deţinem în prezent privind metabolismul organelor centrale (creier şi inimă) (6), (7), (9), (12), (13), (14), (16), (22), (23), (24), (25), (30), pe atît de puţin numeroase sînt cercetările privind depresiunea metabolică a ţesuturilor periferice. Răcirea diferenţială a organismului ridică însă probleme importante de acumulare a unor metaboliţi intermediari de anaerobioză în aceste ţesuturi, dat fiind că unei temperaturi esofagiene de 5—6°C îi corespunde o temperatură rectală sau musculară mult mai ridicată, atunci cînd hipotermia se induce cu ajutorul circulaţiei extracorporeale. Decalajul dintre temperatura organelor centrale şi a periferiei se păstrează şi în timpul inducerii hipotermiei şi în timpul rezolvării ei (fig. 1).

Dacă în cursul intervenţiei operatorii consecinţele unei depresiuni metabolice parţiale în periferie pot fi mascate de fenomenele vasomotorii produse la capătul terminal al patului vascular prin frig, prin utilizarea circuitului extracorporeal (25) şi prin diluţia metaboliţilor intermediari în cantitatea mare de sînge de perfuzie, descărcarea postoperatorie a acestor metaboliţi poate fi cauza unor tulburări generale grave.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pe 21 cîini s-a cercetat variaţia consumului de oxigen (VO_2) şi a captării sau descărcării unor metaboliţi (glucoză, acid lactic şi creatinină) de către organismul întreg, precum şi de creier, miocard şi muşchii scheletici. VO_2 s-a calculat din produsul dintre debit şi diferenţa

arterio-venoasă a volumelor de oxigen, determinate cu un spectrofotometru. Variaţiile debitului cerebral şi femural s-au apreciat după debitul de scurgere al venei jugulare externe şi al venei femurale, măsurat prin metoda directă — singerîndă. Debitul coronarian s-a măsurat prin aspirarea singelui din atriul drept, venele cave fiind clampate pe cele 2 canule ale liniei venoase. Presiunea parţială de oxigen (pO_2) în ţesuturi s-a apreciat polarografic

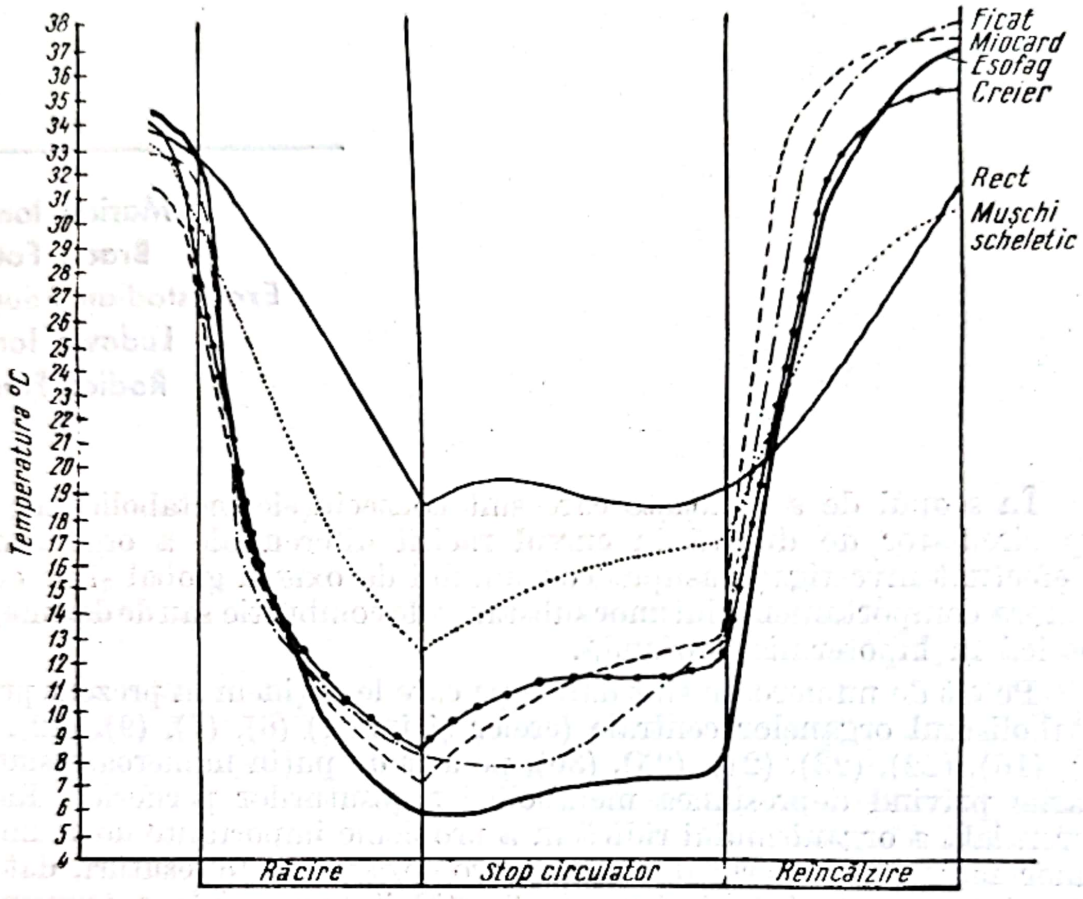


Fig. 1. — Răcirea şi reîncălzirea diferenţială a organismului în cursul experienţelor noastre.

cu electrozi de platină introduşi în creier, miocard şi muşchiul scheletic al unui membru cu vascularizaţia integră (29), (33). Momentele de prelevare a probelor pentru oximetrie au fost : începutul perfuziei în normotermie, după 15 minute de echilibrare, la 23, 14 şi 8°C (temperatură esofagiană) în cursul răcirii şi la 16, 20, 28, 32 şi 36°C în cursul reîncălzirii. De asemenea s-a măsurat consumul de oxigen înainte şi după perfuzie cu un spirometru. Valorile VO_2 din timpul răcirii şi încălzirii organismului s-au raportat procentual la cifra găsită în cursul perfuziei iniţiale în normotermie.

Determinările de glucoză (Somogyi), acid lactic (Van Slyke-Salkowski) şi creatinină (Folin-Wu) au fost efectuate în probe de sînge recoltate simultan din linia arterială şi rezervorul de amestec venos al aparatului de circulaţie extracorporeală, precum şi din atriul drept, venele femurale şi venele jugulare ale animalului, în următoarele momente ale intervenţiei : începutul şi sfîrşitul răcirii, începutul şi sfîrşitul reîncălzirii.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

I. *Consumul de oxigen*

În cursul răcirii organismului, pînă la 6°C, VO_2 global (fig. 2), ca şi cel pe organe (fig. 3), a scăzut proporţional cu temperatura, astfel că la 8°C VO_2 pe întregul organism a fost 2,22%, al creierului 8,6%, al miocardului 7,1% şi al periferiei 3,55% faţă de valorile de control.

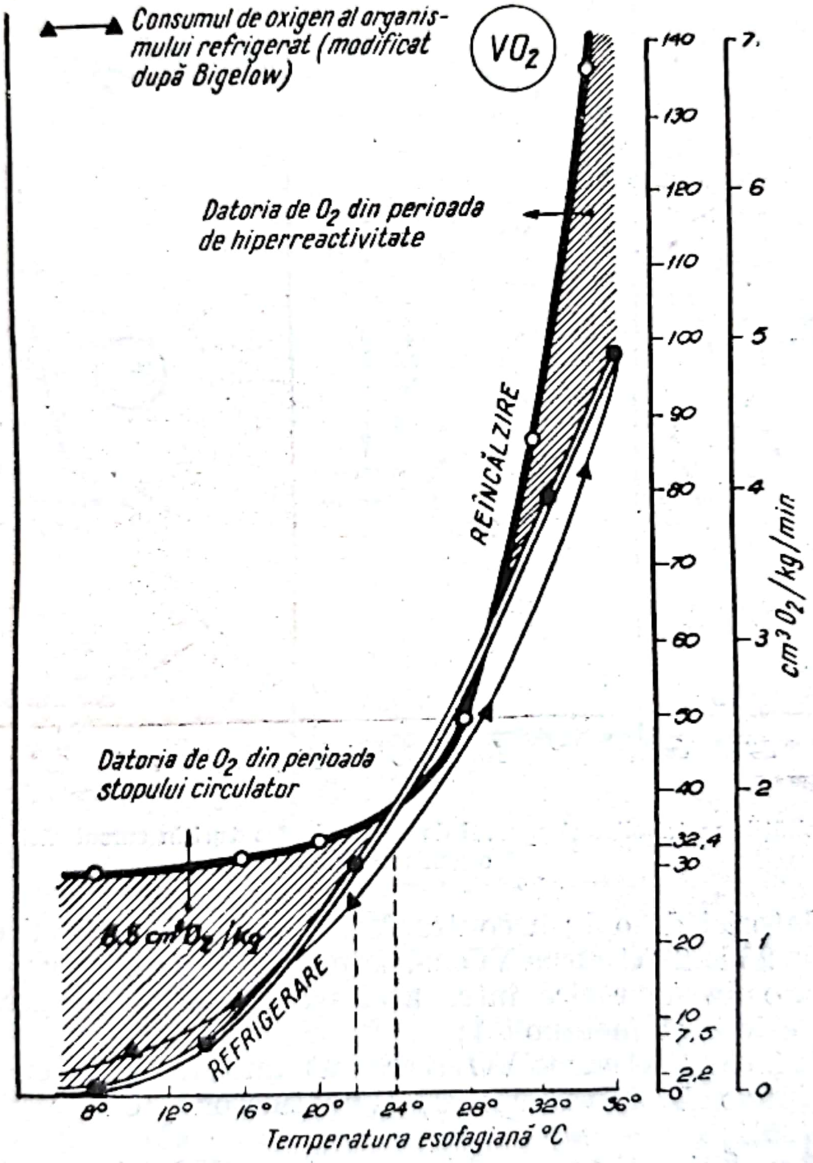


Fig. 2. — Consumul de oxigen al organismului în cursul refrigerării şi al reîncălzirii.

Măsurarea presiunii parţiale a oxigenului din creier şi muşchiul periferic a arătat că sub temperatura esofagiană de 22°C aportul sanguin de oxigen depăşeşte cerinţele tisulare. Această creştere a pO_2 în miocard

Scanned with OKEN Scanner

apare la nivele termice situate sub 14°C (10°C, temperatură epicardiacă). Creşterea pO_2 a fost cuprinsă între 30 şi 200%.

În cursul reîncălzirii (10—36°C, temperatură esofagiană), evoluţia VO_2 global a prezentat 3 perioade distincte :

a) de la 10 la 23°C VO_2 a fost mai mare decît cel corespunzător temperaturilor respective din cursul răcirii organismului (este perioada

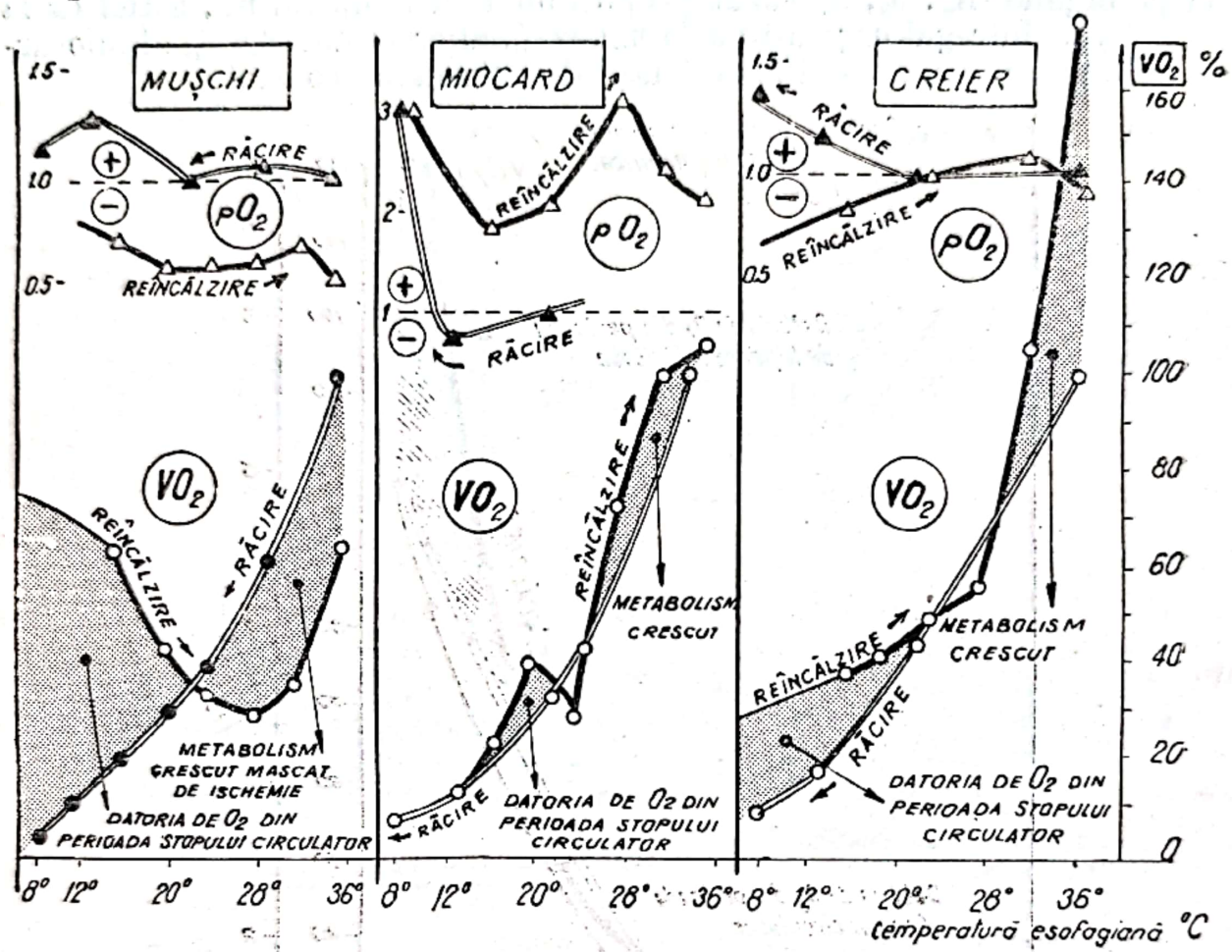


Fig. 3. — Necesităţile metabolice şi aportul de oxigen la ţesuturi în cursul răcirii şi reîncălzirii organismului.

de plată a datoriei de oxigen contractată în timpul stopului circulator);

b) de la 23 la 28°C curba VO_2 s-a suprapus aproximativ peste valorile găsite în perioada de răcire între aceleaşi limite de temperatură (este perioada de echilibru metabolic);

c) de la 28 la 36°C curba VO_2 a crescut mult, depăşind cu 50% cifrele de control (perioada hiperreactivă, simpaticotonă, cu creşterea metabolismului) (25).

Un calcul estimativ ne arată că creşterea VO_2 al organismului din prima perioadă este echivalentă cu VO_2 din perioada celor 60 minute de stop circulator, ceea ce înseamnă că organismul plăteşte integral datoria de oxigen în primele 8—10 minute ale reîncălzirii.

Acelaşi calcul făcut pentru fiecare organ în parte ne arată că echivalentul în minute de stop circulator al creşterii VO_2 din perioada lichidării

datoriei de oxigen este pentru mușchiul periferic de 48 minute, pentru creier de 9,6 minute și pentru miocard de 6,5 minute. Acest fapt este explicabil prin existența unui flux sanguin mare după stopul circulator în organele centrale, astfel încît se antrenează rapid din țesuturi cataboliții de anaerobioză înainte ca ei să fi fost oxidați. Oxidarea lor pare a se efectua în alte regiuni ale organismului. Datele noastre privind plata integrală a datoriei de oxigen (fig. 2) și coeficientul de captare sau descărcare a acidului lactic în miocard (30) sprijină acest punct de vedere.

Evoluția VO_2 pe organe a prezentat aceleași perioade, dar a avut și unele particularități.

Creierul a început să plătească datoria de oxigen imediat după stopul circulator și a terminat-o la 24°C; după acest nivel termic a intrat în faza de echilibru. Perioada hiperreactivă a mărit VO_2 cerebral pînă la 75% față de valorile de control. Curba pO_2 a arătat o scădere în perioada de plată a datoriei de oxigen cu o revenire în faza de echilibru și cu o nouă diminuare la 36°C.

Spre deosebire de creier și mușchiul scheletic, miocardul nu a început plata datoriei de oxigen decît deasupra temperaturii esofagiene de 14°C (25°C, temperatură epicardică). Un alt aspect particular este creșterea mică suplimentară a VO_2 miocardic (8%) la sfîrșitul încălzirii. Presiunea parțială a oxigenului a arătat o balanță pozitivă a raportului dintre aportul sanguin și cerința tisulară.

Evoluția captării de oxigen de către mușchiul scheletic a evidențiat condițiile precare la care este supusă periferia în faza de reîncălzire. Mușchiul a început imediat după stopul circulator plata datoriei de oxigen, dar așa cum a evoluat pO_2 tisular, se pare că înainte de a se fi terminat această perioadă, se produce spasmul vascular periferic și consecutiv anoxia (25). Mușchiul scheletic nu dispune de o fază de echilibru. Balanța aport de oxigen — cerință tisulară rămîne mereu negativă.

Din cauza ischemiei periferice mușchiul nu poate fi alimentat suficient cu oxigen și spălat de cataboliți în perioada reîncălzirii, fapt care se traduce prin scăderea VO_2 cu 30% față de cifrele de control la 36°C. Această nouă datorie de oxigen nu va fi plătită decît după ce perfuzia organismului s-a încheiat, atunci cînd dispare ischemia periferică. În experiențele noastre VO_2 la 15 minute de perfuzie a fost cu 50% mai mare decît VO_2 existent înainte de circulație extracorporeală (echilibrul stabilindu-se numai după 2 ore).

II. *Glucoza și metaboliții intermediari*

În figura 4 sînt redate variațiile coeficientului de captare și descărcare a glucozei, acidului lactic și creatininei de către diferite țesuturi în cursul hipotermiei profunde. Glucoza a fost reținută de organismul în curs de refrigerare (coeficient de captare 6,8 mg/100 ml sînge) și descărcată în perioada de reîncălzire (coeficient de descărcare 8 mg/100 ml sînge). Acidul lactic a fost descărcat atît în perioada de reîncălzire, cît și în perioada de răcire (coeficient de descărcare 2,8 mg/100 ml sînge) (A).

Scanned with OKEN Scanner

În cord aceste substanţe de combustie au avut variaţii asemănătoare acelora menţionate pentru organismul în întregime : s-a captat glucoză şi s-a descărcat acid lactic în cursul răcirii, s-au descărcat şi glucoză şi acid lactic în cursul reîncălzirii (B).

În muşchiul scheletic a existat un antagonism evident al comportamentului glucozei şi acidului lactic în toate etapele experienţei : în cursul răcirii s-a descărcat glucoză (coeficient de descărcare 18,3 mg/100 ml sînge) şi s-a captat acid lactic (coeficient de captare 8,5 mg/100 ml sînge), în cursul stopului circulator s-a captat glucoză (coeficient de captare 9,8 mg/100 ml sînge) şi s-a descărcat acid lactic (coeficient de descărcare 7,8 mg/100 ml sînge), iar în cursul reîncălzirii s-a descărcat glucoză (coeficient de descărcare 22,8 mg/100 ml sînge) şi s-a captat acid lactic (coeficient de captare 6,6 mg/100 ml sînge) (C).

Creierul a descărcat multă glucoză (coeficient de descărcare 18,6 mg/100 ml sînge) şi a captat puţin acid lactic în cursul refrigerării (coeficient de captare 3 mg/100 ml sînge), iar în cursul reîncălzirii şi-a întrerupt eliminarea de glucoză şi a continuat să capteze acid lactic (coeficient de captare 2,8 mg/100 ml sînge) (D).

Creatinina a fost descărcată în cursul răcirii şi captată în cursul reîncălzirii în toate ţesuturile. Amploarea variaţiilor creatininei a fost mai mare în miocard, muşchiul periferic şi creier în comparaţie cu variaţiile pe întreg organismul.

Din datele de mai sus se poate observa că în cursul reîncălzirii muşchiul scheletic aruncă în circulaţie o mare cantitate de acid lactic care este utilizat numai în parte de miocard şi creier. La sfîrşitul acestei perioade şi miocardul şi creierul îşi reduc captarea de acid lactic.

Cantitatea crescută de acid lactic din muşchiul scheletic, cu toate că el se află în inactivitate, este consecinţa depresiunii metabolice a acestui ţesut, mai puţin profundă în cursul hipotermiei diferenţiale. Nu numai consumul ridicat de glucoză din cursul refrigerării şi al stopului circulator pare să fie sursa producerii de acid lactic, ci şi degradarea protidică (creatinina este descărcată în sînge în timpul răcirii organismului şi captată în timpul reîncălzirii), care poate condiţiona amploarea proceselor de gluconeogeneză.

CONCLUZII

Scăderea consumului de oxigen al întregului organism la temperaturi joase semnalată de noi este asemănătoare cu aceea găsită de Bigelow prin extrapolare (2). Studiul evoluţiei consumului de oxigen al unor organe şi ţesuturi a arătat că creierul, cordul şi muşchiul scheletic au un regim asemănător în perioada răcirii organismului. În cursul reîncălzirii însă consumul de oxigen nu a mai prezentat valorile temperaturilor corespunzătoare din perioada precedentă. Pînă la temperatura esofagiană de 23°C organismul îşi plăteşte integral datoria de oxigen contractată pe durata stopului circulator, iar peste 28°C consumul de oxigen creşte foarte mult datorită apariţiei unei faze de hipersimpaticotonie (25). Se observă în

Scanned with OKEN Scanner

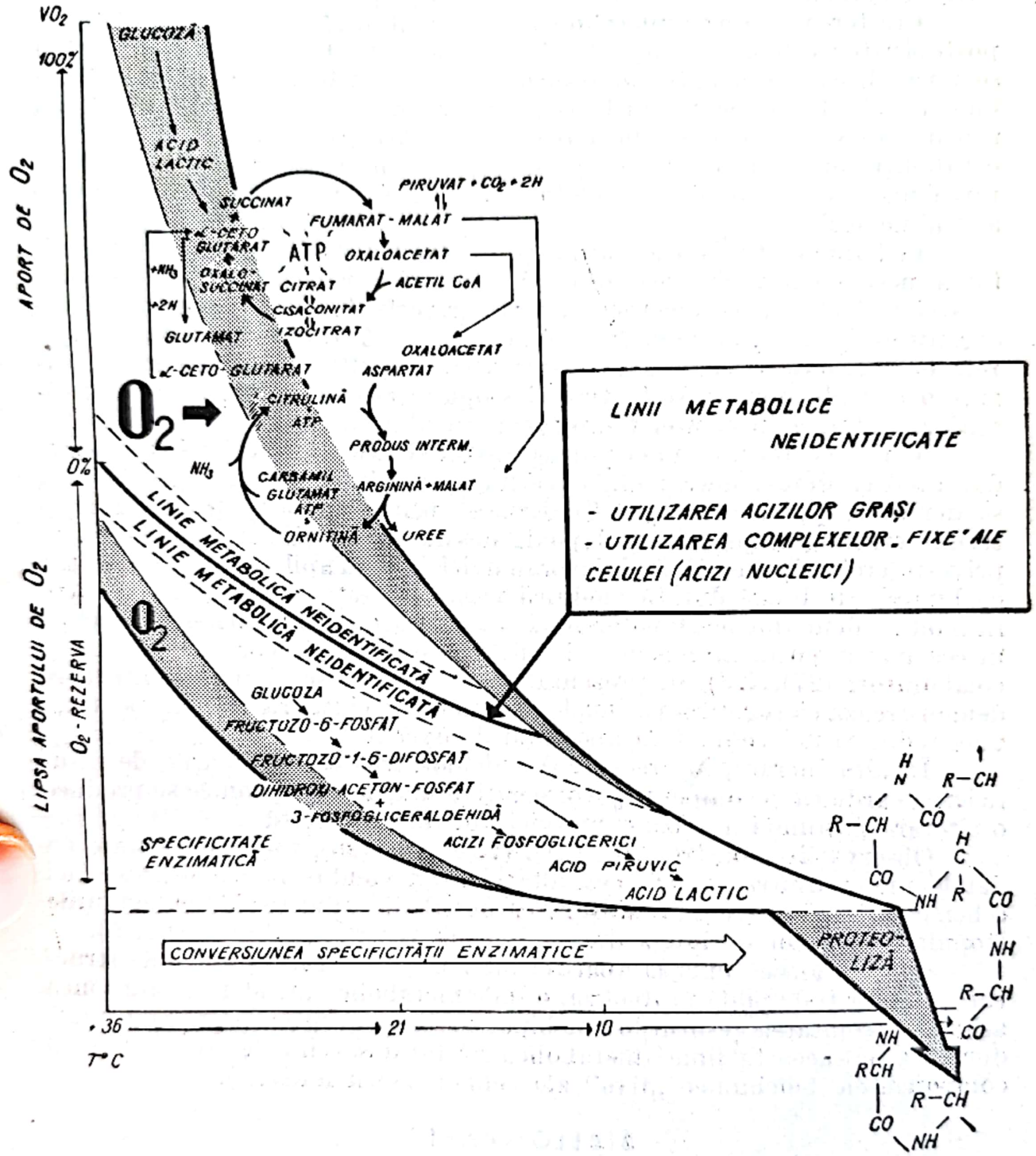


Fig. 5. — Schemă probabilă privind desfășurarea metabolismului tisular în condițiile stopului circulator de lungă durată sub hipotermie profundă.

această fază o diferenţă netă a aspectului metabolic între organele centrale (creier, cord), care sînt relativ bine alimentate cu oxigen şi periferie, care în perioada reîncălzirii se află în hipoxie prin ischemie.

Creşterea acidozei metabolice în cursul perfuziei de reîncălzire şi postoperator este consecinţa descărcării de cataboliţi în momentul cînd se normalizează circulaţia în ţesuturi, în special în cele periferice. Fără îndoială că alături de acidul lactic, a cărui nocivitate poate fi anulată cu uşurinţă de sistemele biochimice reacţionale ale organismului, printre aceşti cataboliţi pot exista o serie de produşi toxici foarte activi. De aceea limitarea maximă a stopului circulator, chiar la temperaturi scăzute, este o atitudine utilă.

Pe baza acestor consideraţii în prezent se recomandă ca în eventualitatea necesităţii prelungirii duratei stopului cardiac indus cu ajutorul acestei metode, să se efectueze scurte „reperfuzii" sau „recirculări" ale organismului la intervale de 15—20 minute (4). Acestea prezintă avantajul refacerii rezervei de oxigen în ţesuturi şi al menţinerii temperaturii scăzute a organismului, care în timpul stopului circulator tinde să se încălzească, datorită influenţei temperaturii mediului.

Variaţiile termice mici pot avea consecinţe metabolice importante, dat fiind că depresiunea metabolică nu se află în relaţie de liniaritate cu scăderea temperaturii (24), (27). Există pentru fiecare ţesut un nivel termic critic deasupra căruia hipoxia devine manifestă. Astfel în ceea ce priveşte creierul, cercetările lui Abramovici (1) şi Tupikova (37) au arătat că hipoxia de lungă durată modifică permeabilitatea membranei celulare în mod evident (nucleii hipotalamici şi corpora quadrigemina sînt afectaţi în cea mai importantă măsură), iar în ceea ce priveşte cordul, Meerson şi colaboratori (27), (28) au prezentat date numeroase şi interesante care demonstrează că regiunea perinucleară a miofibrilei suferă chiar de pe urma unei reduceri neînsemnate a aportului de oxigen.

În altă lucrare, Meerson (26) a demonstrat că în cazurile de insuficienţă cardiacă decompensată consecutivă unei hipoxii cronice se produce o alterare profundă a acizilor nucleici din fibra cardiacă.

Observaţiile noastre (16), (21), (23), (24), (25), (30), completate cu datele unora dintre autorii consultaţi ne-au condus la elaborarea unei scheme probabile privind desfăşurarea metabolismului tisular în condiţiile stopului circulator de lungă durată sub hipotermie profundă (fig. 5).

Considerăm că pînă la apariţia unor modificări ireversibile de structură, cum ar fi de pildă protcoliza, o linie metabolică „neidentificată" încă asigură viabilitatea ţesuturilor în hipotermia cu stop circulator de lungă durată şi că această linie metabolică ar fi deservită de acizii graşi şi componentele biochimice „fixe" ale celulei (acizii nucleici).

BIBLIOGRAFIE

1. ABRAMOVICI K. G., Klin. med., 1948, t. 26, nr. 9, p. 59.
2. BIGELOW W. G., LINDSAY W. K., HARRISON R. C., GORDON R. A. a. GREEMWOOD W. F., Amer. J. Physiol., 1950, t. 160, nr. 1, p. 125.
3. DEMETRIADES P. O., COWLEY R. A., HACKETT P., RUDO F. a. BESSMAN S., Circulation, 1959, t. 20, p. 685.

Scanned with OKEN Scanner

XXII MODIFICĂRILE UNOR FAZE ALE COAGULĂRII SANGUINE ÎN HIPOTERMIA PROFUNDĂ

Exacustodian Păușescu
Marian Ionescu
Cristina Ionescu
Maria Racotă

Dacă mecanismul diatezei sanguine produsă de utilizarea metodei circulației extracorporeale a fost studiat de numeroși autori și s-a ajuns la o oarecare apropiere a punctelor de vedere (9), (11), (15), (16), (17), (18), cercetările asupra coagulabilității sanguine din cursul hipotermiei profunde s-au limitat în general la nivelul termic de 15—30°C, iar rezultatele lor sînt mult controversate. Astfel, tulburarea coagulabilității sanguine în hipotermie a fost susținută de unii (1), (26) și negată de alții (4), iar natura acestei tulburări nu este încă elucidată : după unii autori echilibrul fluido-coagulant sanguin se deplasează spre hipercoagulabilitate, după alții spre hipocoagulabilitate.

Asupra naturii acestor tulburări există cîteva ipoteze : trombocitopenia (2), (6), (12), (24), (26) ; creșterea sau reducerea activității factorilor tromboplastinici plasmatici (14), (26) ; modificări calitative ale complexului protrombinic (14) ; producerea unui „rebound" heparinic în cursul reîncălzirii și postoperator (10), (14) ; apariția unor anticoagulanți noi în circulație (13) și fibrinogenopenia (2).

O corelație între aceste fapte este greu de realizat, dat fiind că, în general, investigațiile privind coagulabilitatea sanguină în hipotermie profundă s-au mărginit la o anumită fază a procesului.

Atît în scopul de a verifica validitatea unora dintre aceste ipoteze pentru nivelul termic de 5—10°C, cît mai ales în scopul de a obține certitudinea că scăderea temperaturii la acest nivel nu produce alterarea ireversibilă a unora dintre factorii care intervin în procesul coagulării, am studiat sîngele sub acest aspect în cursul hipotermiei profunde și postoperator.

Scanned with OKEN Scanner

MATERIAL ȘI METODĂ

Hipotermia profundă a fost indusă perfuzînd organismul cu sînge răcit treptat într-un dispozitiv de răcire, iar reîncălzirea organismului a fost realizată în același mod. Sîngele a fost recoltat pe heparină (2 500 u.i. în 25 ml soluție cloruro-sodică izotonică pentru un flacon de 500 ml) și stocat la +4°C timp de 1—2 ore înainte de utilizare.

Momentele executării investigației stării echilibrului fluido-coagulant sanguin au fost: *1*) înainte de inducerea hipotermiei, *2*) în hipotermie profundă, *3*) la sfîrșitul reîncălzirii și *4*) postoperator. Cu excepția ultimei probe de sînge (recoltată după protaminare) la celelalte s-a efectuat neutralizarea heparinei cu sulfat de protamină înainte de a fi puse în lucru.

S-au urmărit: *a*) timpul de coagulare a plasmei recalcifiate (timpul Howell), *b*) numărul de trombocite (metoda Cazal), *c*) tromboplastinogeneza (testul Biggs-Douglas), *d*) timpul de protrombină (testul Quick), *e*) activitatea complexului protrombină — proconvertină (testul Owren), *f*) timpul de proaccelerină (testul Owren-Koller), *g*) fibrinogenul (metoda biuretului) și *h*) concentrația plasmatică a heparinei (metoda titrării cu protamină sau albastru de toluidină).

Aceste investigații au fost efectuate pe 19 cîini, anesteziați cu morfină — evipan sodic — succinilcolină — eter și heparinați (2,5 mg/kg corp).

Durata by-pass-ului cardio-pulmonar total pentru răcirea organismului a fost de 30—40 minute și pentru reîncălzire de 23—65 minute, iar durata stopului circulator total a fost de 30—45 minute.

În 10 experiențe efectuate *in vitro* s-a urmărit influența traumatismului și a scăderii temperaturii asupra numărului de trombocite și a autoneutralizării heparinei.

REZULTATE

Timpul Howell a crescut în medie de la 2 min 34 s la 3 min 7 s în cursul refrigerării. Creșterea sa a fost mai evidentă după stopul circulator (5 min 22 s) și în perioada postoperatorie (6 min 5 s). Neutralizarea heparinei cu sulfat de protamină (mg/mg) a micșorat timpul Howell pentru o durată scurtă de timp (fig. 1).

Fibrinogenul a scăzut în timpul refrigerării cu aproximativ 40 mg %. În cursul reîncălzirii organismului și postoperator a crescut față de cifrele inițiale cu 50 mg, respectiv 80 mg % (fig. 1).

Tromboplastinogeneza s-a modificat în mod evident în perioada răcirii, a stopului circulator și a reîncălzirii organismului: s-a înregistrat în toate cazurile o evoluție bifazică (fig. 2 B — tip D), cu un decalaj de peste 40% între timpul de coagulare al plasmei substrat incubată 1 minut și acela al plasmei substrat incubată 8 minute.

Scăderea numărului de trombocite a evoluat paralel cu modificările testului Biggs-Douglas; menționăm însă că în perioada postoperatorie, deși numărul de trombocite a crescut, procesul de generare a tromboplastinei a prezentat în continuare modificările semnalate în cursul intervenției. Administrarea sulfatului de protamină nu a corectat aceste modificări (fig. 2 A).

Scanned with OKEN Scanner

Protrombina, proaccelerina și proconvertina au avut o evoluție asemănătoare. Cînd temperatura organismului a ajuns la 5—8°C, s-a înregistrat o scădere de 18% a protrombinei, 51% a proaccelerinei și 38% a

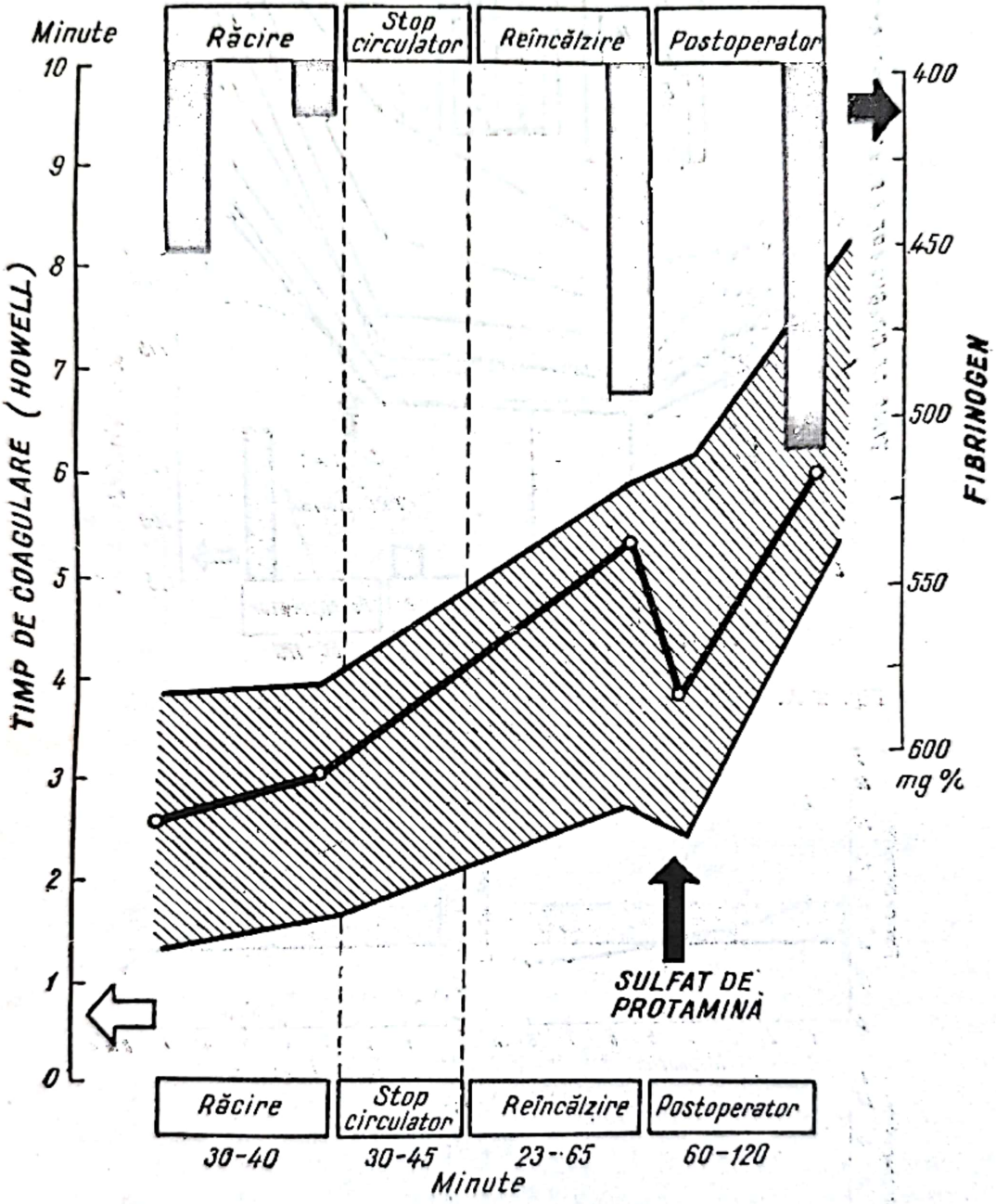


Fig. 1. — Coagularea plasmei recalcifiate și nivelul fibrinogenului plasmatic în cursul hipotermiei profunde.

proconvertinei. Această scădere a corespuns unei reduceri cu 3,1 u.i./ml sînge a concentrației plasmatice a heparinei (fig. 3). Reîncălzirea organismului și administrarea de sulfat de protamină (mg/mg) au restabilit nivelul acestor coaguline, care a fost din nou deplasat spre hipocoagula-

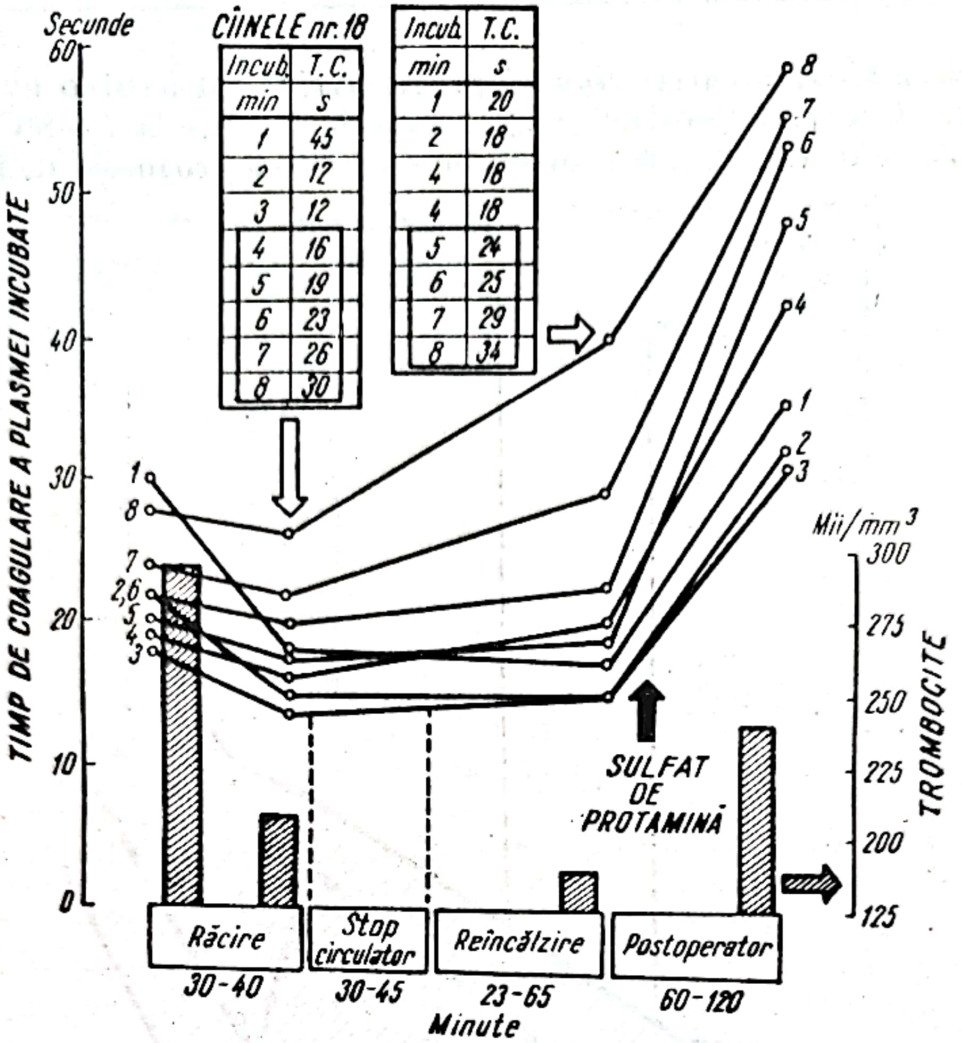


Fig. 2 A. — Evoluția tromboplastinogenezei în cursul hipotermiei profunde.

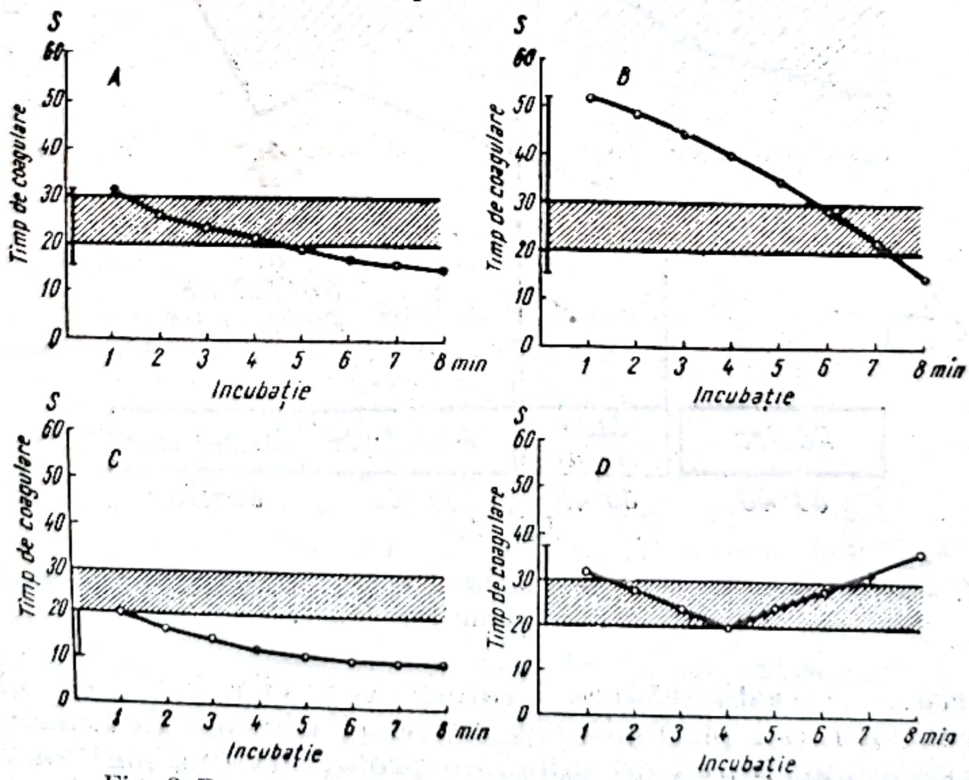


Fig. 2 B. — Tipuri de evoluție a tromboplastinogenezei.

bilitate la 1—2 ore postoperator prin creşterea concentraţiei plasmatice a heparinei (15,5 u.i./ml sînge) (fig. 3).

Cercetările *in vitro* privind acţiunea temperaturilor joase şi a traumatismului sanguin asupra trombocitelor şi concentraţiei plasmatice a

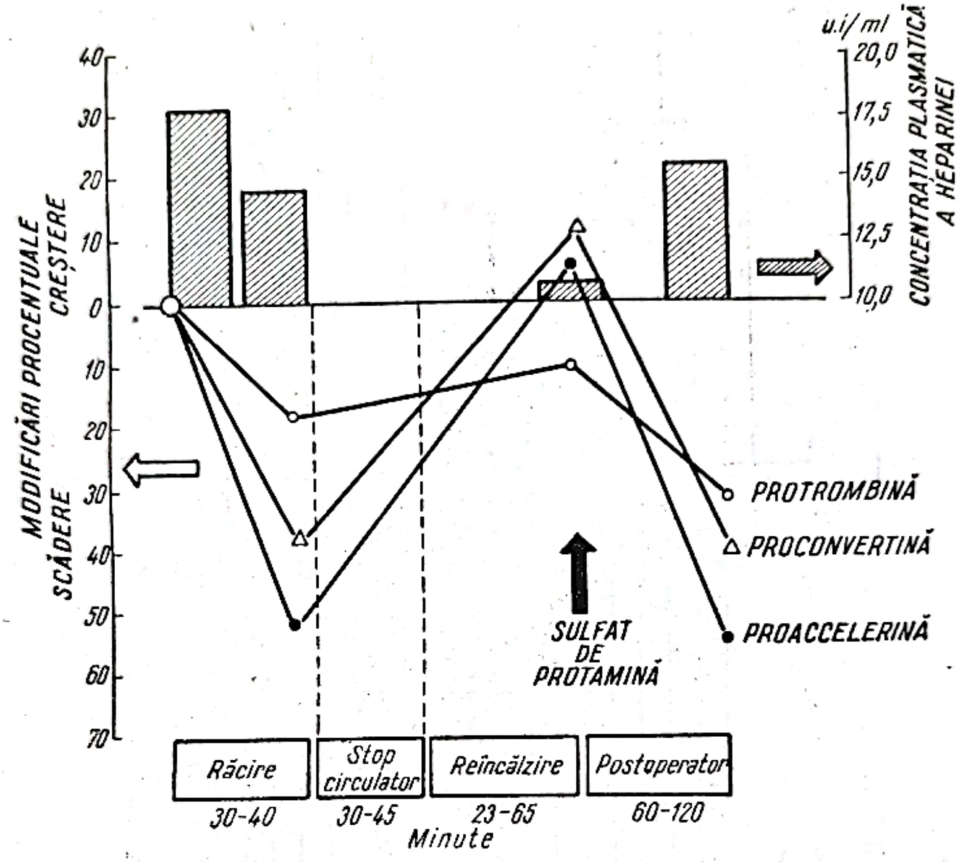


Fig. 3. — Concentraţia plasmatică a heparinei şi evoluţia coagulinelor primei faze a coagulării sîngelui în cursul hipotermiei profunde.

heparinei au arătat că scăderea temperaturii afectează într-o mai mică măsură numărul de trombocite în comparaţie cu traumatizarea sîngelui şi că activitate heparinică a sîngelui se deprimă în mod evident numai sub 8°C (fig. 4).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Rezultatele cercetărilor noastre arată că în cursul hipotermiei profunde se produc tulburări în echilibrul normal al factorilor coagulanţi şi anticoagulanţi sanguini, care interesează toate fazele procesului.

Redăm mai jos observaţiile care par a avea semnificaţia cea mai deosebită :

a) Coagulabilitatea globală a sîngelui a fost deplasată spre hipocoagulabilitate pe toată durata desfăşurării intervenţiei. Noi nu am surprins faza de hipercoagulabilitate iniţială, semnalată de Lash şi colaboratori (14).

Scanned with OKEN Scanner

b) În perioada reîncălzirii organismului și postoperator a apărut în toate cazurile o creștere a nivelului fibrinogenului sanguin peste valorile de fond. Această creștere a fibrinogenului a fost observată și de alți autori (26) și pusă pe seama unei hemoconcentrații.

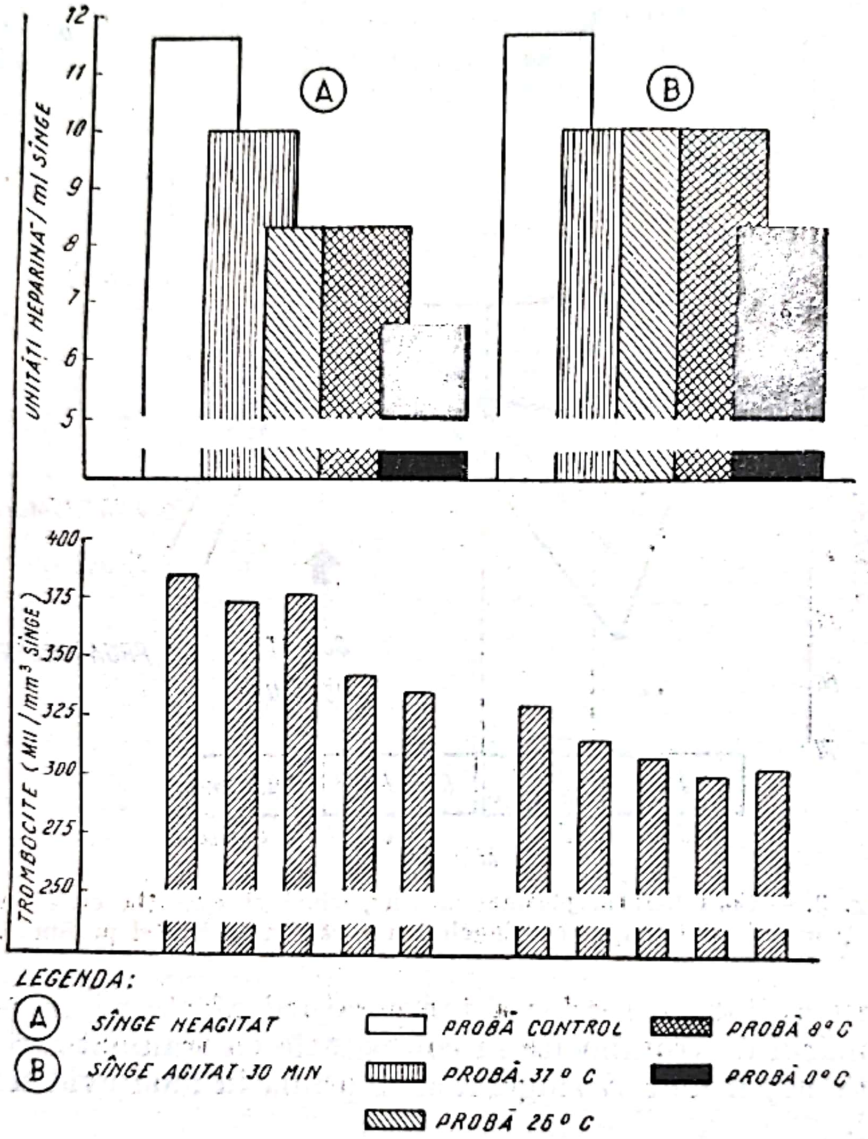


Fig. 4. — Neutralizarea heparinei *in vitro* în diverse condiții de temperatură și traumatizare.

Fibrinogenul nu a scăzut în timpul răcirii organismului sub cifra medie de 400 mg %. Dispariția sa din sînge, semnalată de Binet și colaboratori (2) în această perioadă, nu a mai fost observată de alți autori.

Față de evoluția fibrinogenului în cursul perfuziilor artificiale totale în normotermie (scădere rapidă de la 5—6 g ‰ la 2—3 g ‰) (16), comportamentul acestuia în hipotermia profundă arată că hipocoagulabilitatea din perioada reîncălzirii organismului și postoperatorie este consecința altei tulburări și că, deși organismul în hipotermie s-a aflat 30—45 minute în stop circulator și hipoxie, nu s-a produs activarea sistemului fibrino-

litic. Se pare că hipotermia profundă reduce incidența acestui redutabil accident. Menționăm că într-un alt lot experimental de perfuzii artificiale în normotermie, numeric aproximativ egal, am înregistrat cîteva cazuri de fibrinoliză acută evidentă clinic și numeroase cazuri subclinice decelate prin investigații de laborator.

c) Dintre toate componentele majore ale coagulării generarea tromboplastinei pare a explica atît dinamica intraoperatorie a procesului coagulării, cît mai ales hipocoagulabilitatea postoperatorie. Cercetările lui Wilson și colaboratori (26) efectuate la 20°C converg către aceeași concluzie.

Deoarece modificările calciului ionic nu pot fi incriminate în producerea hipocoagulabilității din hipotermie (1), (7), (8) înseamnă că tulburarea generării de tromboplastină poate fi consecința reducerii numărului de trombocite și/sau a insuficienței tromboplastinelor plasmatice. Dacă în perioada reîncălzirii organismului, după datele noastre, există o corelație evidentă între reducerea numărului de trombocite și generarea tromboplastinei, ulterior, deși numărul de trombocite a crescut, nu se produce corectarea tulburării tromboplastinogenetice. Se pare, deci, că activitatea factorului tromboplastinic plachetar are o implicație limitată în această împrejurare.

De altfel, corelația, foarte variabilă de la caz la caz, dintre numărul de trombocite și activitatea lor tromboplastinică a fost observată și de alți autori (26).

Evoluția fazică a procesului de generare a tromboplastinei (fig. 2 B) sugerează posibilitatea ca epuizarea funcțională a precursorilor tromboplastinici plasmatici să fie cauza tulburării coagulabilității sanguine. Se pare că heparina are un rol deosebit în acest caz.

d) Variațiile protrombinei, proaccelerinei și proconvertinei par a fi condiționate de asemenea de evoluția concentrației plasmatice a heparinei (fig. 3).

e) Sîntem de părere, împreună cu Gollan și colaboratori (10) că apariția postoperatorie a unui „rebound" heparinic pare a fi mai frecventă în hipotermie decît în normotermie. Explicația acestui fapt este greu de dat pe baza datelor de care dispunem.

Următoarele ipoteze pot fi făcute :

a) Ritmul de distrugere a heparinei la temperaturi joase fiind redus, administrarea unor doze asemănătoare acelora necesare în cursul intervențiilor în normotermie poate face ca heparina plasmatică să devină excedentară.

b) Condițiile umorale postoperatorii nu sînt adecvate pentru constituirea unui complex inactiv heparină-protamină stabil. Hipoxia cu consecințele sale asupra balanței anion-cation poate fi *per se* o cauză de hipocoagulabilitate sanguină (10), (22).

Nu este exclus ca nuclee puternic cationoidice (fosfor anorganic) apărute în concentrație mare după perfuzie artificială să-și sumeze acțiunea cu aceea a heparinei, să împiedice inactivarea sa, determinînd prin cuplare transformarea protaminei într-un anticoagulant, înainte ca aceasta să fi participat la reacția de neutralizare a heparinei.

Scanned with OKEN Scanner

c) În anumite condiții de pH, protamina poate „amputa" heparina de unele funcții anticoagulante (antitrombinice sau antitromboplastinice), fără a afecta activitatea celorlalte (18).

Modul de heparinare a organismului rămîne problema cea mai importantă de coagulare sanguină în cursul hipotermiei profunde. Observațiile lui Webb și Howard (25) și Crowell și colaboratori (5) arată că administrarea unor doze masive de heparină împiedică tendința de formare a microcheagurilor din inimă și creier în timpul hipotermiei și permite reanimarea organismului fără dificultăți. După părerea acestor autori inima și creierul ar suferi mai mult de pe urma constituirii acestor microcheaguri decît de pe urma lipsei de oxigen.

Pe de altă parte, dozele mari de heparină ridică dificultăți în încercarea de a restabili postoperator echilibrul fluido-coagulant sanguin.

De accea, părerea noastră este că administrarea heparinei în hipotermie profundă trebuie făcută sub controlul riguros al concentrației sale plasmatice, oricît de laborioase ar fi tehnicile respective de laborator.

Toate complicațiile tehnice pe care le implică o asemenea orientare practică nu egalează totuși dificultățile mari ridicate de jugularea unei fibrinolize acute; în timp ce nivelul plasmatic al heparinei poate fi controlat și corectat, declanșarea unei fibrinolize acute evoluează de cele mai multe ori către exitus, chiar în cazurile în care se iau toate măsurile de combatere.

BIBLIOGRAFIE

1. Bigelow W. G., Lindsay W. K. a. Greenwood W. F., Ann. Surg., 1950, t. 132, p. 849,
2. Binet J. P., De Saint Florent G. et Aigueperse J., Rev. Prat., 1960, t. X, nr. 24 p. 2579.
3. Biggs R. P. a. Douglas A. S., J. Clin. Pathol., 1953, t. 6, p. 3.
4. Couves C. M., Overton R. C. a. Eaton W. L., Surg. Forum, 1955, t. VI, p. 102.
5. Crowell J. W., Sharpe C. P., Lambright R. L. a. Read W. L., Surgery, 1955, t. 38, nr. 4, p. 696.
6. Ellis P. R., Kleinsasser L. J. a. Speer R. L., Surgery, 1957, t. 41, p. 198.
7. Ficher B., Russ C., Feder E., Wilde R., Engstrom P., Happel J. a. Prendegast P. AMA Arch. Surg., 1955, t. 71, p. 431.
8. Fleming R., AMA Arch. Surg., 1954, t. 68, p. 145.
9. Garrott J. Allen, *Extracorporeal Circulation*, Springfield, Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1958, p. 231.
10. Gollan F., Hamilton E. C. a. Meneely G. R., Surgery, 1954, t. 35, nr. 1, p. 88.
11. Gollan F., *Physiology of Cardiac Surgery*, Springfield, Illinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1959.
12. Helmsworth J. A., Stiles W. J. a. Elstum W., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1955, t. 90, p. 474.
13. Kaulla K. N. (v.), Circulation, 1958, t. 17, p. 187.
14. Lash H. G., Sessner H. H., Spohn K., Kolb E., Heinzel J. u. Kratzert R., Klin. Wschr., 1959, t. 37, nr. 4, p. 182.
15. Levitskaia L. A., Eksper. Hirurghia, 1960, t. 6, p. 71.

Scanned with OKEN Scanner

16. MARINESCU V., PĂUȘESCU E., IONESCU M., IONESCU L. și RĂDULESCU A., *Dinamica factorilor coagulanți și fibrinolitici sanguini în cursul perfuziei artificiale totale a organismului, cu un aparat inimă-plămîn artificial în condiții de normotermie*, acest volum, p. 175.
17. MARION P., GOUNOT J., ESTANOVE S., ESTANOVE J. F. et GOUNOT R., Mém. Acad. Chir., 1962, t. 86, nr. 16—17, p. 462.
18. PĂUȘESCU E., IONESCU M., RĂDULESCU A. și IONESCU L., *Concentrația plasmatică a heparinei exogene și a factorilor anticoagulanți endogeni în cursul circulației extracorporeale în normotermie*, acest volum, p. 199.
19. PERLICK EBERHARD, *Antikoagulantien*, Leipzig, Ed. G. Thieme, 1957.
20. QUICK A. J., *The Physiology and Pathology of Hemostasis*, Philadelphia, Ed. Lea-Feibiger, 1951.
21. SENNING A., Acta chir. scand, 1959, t. 117, nr. 1—2, p. 55.
22. STRUMZA M. V. et QUIVY D., Presse méd., 1960, t. 13, p. 498.
23. TUDORANU Gh., BRĂTIANU A. și NICULESCU M., *Metode de explorare de laborator în bolile sistemului hematopoietic și ale sîngelui*, București, Ed. medicală, 1959.
24. VILLALOBOS T. J., ADELSON E. a. BARILA T. G., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1955, t. 89, p. 192.
25. WEBB W. R. a. HOWARD H. S., Surg. Forum, 1957, t. VIII, p. 302.
26. WILSON J. E., MILLER W. R. a. ELIOT T. S., Surgery, 1958, t. 43, nr. 6, p. 979.

Scanned with OKEN Scanner

XXIII BALANȚA HIDRO-ELECTROLITICĂ A ORGANISMULUI ÎN CURSUL HIPOTERMIEI PROFUNDE

Ludovic Ionescu
Exacustodian Păușescu
Marian Ionescu
Florea Modoran

Apa liberă din organism și, implicit, electroliții pe care îi conține suferă în mod normal deplasări în sistemul tricompartimental cunoscut al organismului, condiționate de legi fizice și de caracterele funcționale, biologice, ale celor două membrane de separație (semipermeabilitatea membranei capilare și permeabilitatea selectivă a membranei celulare).

Circulația extracorporeală produce *per se* o serie de modificări hemodinamice și de oxigenare tisulară, care induc anumite schimbări, temporare, în balanța anion-cation a organismului (19). Atunci cînd perfuzia totală se asociază cu răcirea organismului intervin doi factori noi, cu mare răsunet asupra acestei balanțe : scăderea temperaturii și stopul circulator (anoxia) de lungă durată.

Teoretic, creșterea vîscozității sanguine și scăderea consumului de oxigen din perioada refrigerării reprezintă condiții de limitare a deplasărilor hidro-electrolitice intercompartimentale. Totuși unii autori (15) sînt de părere că modificările vîscozității sanguine sînt responsabile de aproape toate tulburările presionale, semnalate în hipotermie, în timp ce modificările de calibru vascular în țesuturile refrigerate nu par a avea o importanță deosebită în determinarea acestor tulburări. Potrivit acestei păreri frigul însuși ar constitui o cauză de modificare a factorului hemodinamic în favoarea deplasărilor lichidiene extravasculare și ar acționa — modificînd vîscozitatea sîngelui — direct proporțional cu depresiunea termică. Însă alte cercetări (16), privind hemodinamica în cursul diverselor perioade ale hipotermiei profunde, realizată cu ajutorul circulației extracorporeale, acordă creșterii vîscozității sanguine un rol predominant în determinarea modificărilor hemodinamice numai sub nivelul termic de 20—24°C (temperatură esofagiană), cînd vasomotricitatea dispare.

Dacă am fi puși în situația de a aprecia exclusiv acțiunea frigului asupra balanței hidro-electrolitice, datele prezentate pînă acum ar putea fi considerate ca edificatoare. Concluziile altor cercetători converg către

acelaşi punct de vedere, conform căruia factorul hemodinamic — indiferent de mecanismul modificărilor sale — este factor principal în tulburarea de repartiţie hidro-electrolitică intercompartimentală. Astfel, cercetările lui Fedor (7), privind explorarea simultană a masei sanguine şi a volumului plasmatic la animale ţinute timp de 2 ore la 20°C (temperatura rectală), au arătat că volumul sanguin a scăzut în hipotermie concomitent cu creşterea hematocritului (cercetările au fost efectuate cu Cr^{51} şi T 1824).

Chiar în condiţiile ultimelor experienţe nu se poate exclude sau minimaliza rolul celui de-al doilea factor, hipoxia. Animalele supuse unei hipotermii moderate prezintă probabil un deficit ventilator sau de schimburi gazoase intime, care nu este compensat de depresiunea metabolică şi scăderea corespunzătoare a consumului de oxigen.

Efectul hipoxiei asupra structurilor biochimice celulare devine esenţial în cazul stopului circulator complet în hipotermia profundă, cu toate că nevoia de oxigen este foarte mult diminuată. În general, rezervele de oxigen ale ţesuturilor sînt scăzute şi sînt consumate într-un timp foarte scurt chiar la temperatura de 6°C.

Este de aşteptat, deci, ca lipsa aportului tisular de oxigen, prelungită la 45—60 minute în hipotermie profundă, să determine modificări funcţionale importante ale acestor structuri.

Ele pot fi declanşate încă din cursul refrigerării organismului, ca urmare a acţiunii nemijlocite a scăderii temperaturii. În alte lucrări (13) noi am evidenţiat modificările mediului ionic al contracţiei cardiace în cursul hipotermiei profunde şi le-am explicat fie printr-o hipoxie reală, cum se întîmplă în cursul stopului circulator, fie printr-o hipoxie relativă, cum se întîmplă în cursul inducerii depresiunii termice a organismului. Semnificaţia acestei hipoxii relative la temperaturi foarte coborîte (5—6°C) constă în imposibilitatea de captare a oxigenului din sînge de către ţesuturi.

Această imposibilitate de captare a oxigenului pare a fi legată de mai mulţi factori:

a) Depresiunea funcţională a sistemului codehidrogenazelor, flavoproteinelor specifice (aminoacidoxidaza) şi sistemului citocromic, care intervin în ordinea enunţată în transferul de hidrogen eliberat din diverse substraturi (blocarea parţială a activităţii aminoacidoxidazei şi a citocromilor fiind în măsură să împiedice oxidarea $DPNH_2$ de către oxigenul molecular).

b) Creşterea solubilităţii oxigenului în plasmă direct proporţional cu scăderea temperaturii.

c) Prezenţa hemoglobinei libere în plasmă (consecinţă a traumatismului sanguin din circuitul extracorporeal), care la o presiune parţială crescută a oxigenului ar forma cu acesta legături de oxidare, fixe, nu de adiţiune, aşa cum se întîmplă cu hemoglobina intraglobulară în condiţii normale de temperatură şi de presiune parţială a oxigenului (19).

Astfel se explică faptul că pe măsură ce temperatura organismului scade, diferenţa arterio-venoasă a saturaţiei cu oxigen a sîngelui se reduce şi poate fi nulă la temperatura de 4—6°C (saturaţia sîngelui din linia arterială, fiind de 98—100%).

Scanned with OKEN Scanner

Dat fiind că transferul electroliților prin membranele biologice se realizează nu numai în conformitate cu legile fizice de difuziune și osmoză, ci și datorită intervenției unor complexe enzimatice, observațiile de mai sus ne-au sugerat ideea de a cerceta modificările balanței anion-cation în cursul hipotermiei profunde și al stopului circulator de lungă durată.

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele au fost efectuate pe 20 de câini, refrigerați cu ajutorul circulației extracorporeale pînă la temperatura de 4—6°C (temperatură esofagiană). Răcirea a durat 20—25 minute, iar reîncălzirea 25—30 minute. Durata stopului circulator total a fost de 45—60 minute.

S-a explorat balanța hidro-electrolitică a organismului în următoarele momente ale intervenției: începutul răcirii (33—36°C), sfîrșitul răcirii (4—6°C), începutul reîncălzirii (8—12°C) și sfîrșitul reîncălzirii (36°C) [1]).

Indicatorii și tehnicile folosite au fost:

1) volumul plasmatic (metoda cu albastru Evans-T 1824, cu calculul erorii provocate de hemoliză);

2) apa extracelulară (metoda cu rodanat de sodiu);

3) viscozitatea sîngelui și a plasmei (metoda Ostwald);

4) compartimentul cationic: sodiul, potasiul (metoda fotometriei cu flacără), calciul (metoda fotometriei cu flacără și metoda Fekete-Popper-Szmuck) și magneziul (metoda Denigès);

5) compartimentul anionic: clorul (metoda Mohr), fosforul anorganic (metoda Fiske-Subbarow), bicarbonatul (metoda manometrică Van Slyke) și acidul lactic (metoda Van Slyke-Salkowski);

6) pH-ul sanguin (efectuat cu un microechipament Astrup).

Determinările de electroliți au fost făcute simultan din sînge arterial și sînge venos.

REZULTATE

A. *Volumul plasmatic și apa extracelulară*

a) *Volumul plasmatic* (fig. 1) a crescut în cursul perioadei inițiale de perfuzie a întregului organism în medie cu 3,2 ml/kg corp, ceea ce corespunde unei creșteri medii globale de 112 ml. La sfîrșitul refrigerării volumul plasmatic s-a mărit cu 97,8% (de la 64,2 ml/kg corp la 128,0 ml/kg corp). Această creștere s-a accentuat numai într-o măsură redusă în cursul stopului circulator: imediat după instituirea perfuziei de reîncălzire s-a constatat o creștere a volumului plasmatic de 8,5% în comparație cu valorile obținute la sfîrșitul refrigerării.

Reîncălzirea organismului pînă la temperatura normală s-a însoțit de o reducere a volumului plasmatic la cifre apropiate de cifrele de fond (69 ml/kg corp față de 61 ml/kg corp).

---

[1]) Cu excepția apei extracelulare, care a fost determinată numai înainte și după perfuzia totală a organismului.

b) *Apa extracelulară* a fost urmărită înainte şi după perfuzia totală efectuată pentru încălzirea şi răcirea organismului. S-a constatat că hipotermia profundă şi stopul circulator au produs o creştere a apei extracelulare de 1,7 decil.

Tabelul

Variaţiile conţinutului cationic în sîngele arterial şi

Experienţa	Momentul recoltării															
	Începutul perfuziei								Sfîrşitul răcirii							
	Na^+		K^+		Ca^{++}		Mg^{++}		Na^+		K^+		Ca^{++}		Mg^{++}	
	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V
1	149	140	3,1	—	5,6	—	—	—	150	139	3,6	—	5,6	—	—	—
2	141	146	6,7	—	6,5	—	—	—	146	141	6,7	—	6,0	—	—	—
3	147	147	5,3	—	6,0	—	—	—	141	149	5,3	—	7,0	—	—	—
4	140	140	4,2	—	7,0	—	—	—	134	134	8,1	—	7,0	—	—	—
5	134	136	4,9	—	4,0	3,3	—	—	131	138	5,6	6,0	5,2	3,8	—	—
6	143	147	7,3	7,0	3,2	4,2	—	—	130	130	7,3	8,0	3,0	2,5	—	—
7	140	140	4,0	3,8	4,2	4,0	—	—	130	140	5,0	5,9	4,1	3,6	—	—
8	140	140	4,9	4,8	5,0	4,2	—	—	146	134	5,4	6,0	4,0	3,5	—	—
9	145	140	5,0	5,8	5,7	5,8	—	—	137	130	7,2	7,3	6,1	5,8	—	—
10	165	165	3,8	3,3	5,2	4,6	—	—	150	145	5,2	5,0	5,6	4,3	—	—
11	130	122	2,4	2,8	6,0	6,0	—	—	131	132	4,2	4,6	5,8	6,2	—	—
12	140	—	5,4	5,2	4,5	5,0	—	2,8	146	149	5,2	5,6	4,0	5,9	3,7	—
13	143	139	3,2	3,6	7,5	8,0	1,9	2,8	140	138	5,2	5,2	5,0	6,5	—	2,7
14	144	148	3,8	3,8	5,0	5,5	2,8	2,7	139	146	10,8	10,8	3,5	3,5	3,1	2,7
15	158	150	3,8	3,2	5,4	4,9	2,9	2,8	143	150	5,6	5,8	4,9	5,0	2,8	2,7
16	150	141	2,3	—	5,0	—	3,0	2,8	136	140	3,2	3,0	6,1	6,0	3,0	2,9
17	140	135	3,4	3,0	5,3	5,2	2,7	2,4	138	133	3,0	3,6	4,0	4,2	2,1	2,5
18	144	143	4,2	4,8	5,0	6,0	2,7	2,4	134	128	3,2	3,3	3,8	3,9	2,7	2,7
19	126	120	—	—	5,9	5,7	2,8	2,9	120	120	—	—	4,9	4,3	3,0	2,8
20	158	—	—	—	—	—	—	—	151	131	—	—	—	—	—	—

Scanned with OKEN Scanner

B. *Variațiile electrolitice*

a) *Conținutul cationic* al plasmei în diverse momente ale experiențelor efectuate este redat în tabelul nr. 1.

nr. 1

venos în cursul hipotermiei profunde (mEq/l).

probelor de sînge															
Începutul reîncălzirii								Sfîrșitul perfuziei							
Na+		K+		Ca++		Mg++		Na+		K+		Ca++		Mg++	
A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V
151	146	3,6	—	5,6	—	—	—	146	138	2,2	—	7,6	—	—	—
160	160	8,2	—	7,5	—	—	—	151	151	5,0	—	7,5	—	—	—
141	141	6,7	—	9,0	—	—	—	150	140	—	—	—	—	—	—
130	130	9,7	—	7,0	—	—	—	130	140	5,2	—	6,0	—	—	—
136	136	7,0	7,3	3,0	4,1	—	—	125	136	3,4	3,2	3,2	3,0	—	—
130	140	7,8	9,3	3,1	2,4	—	—	143	144	5,3	5,6	2,7	2,5	—	—
136	132	6,1	6,1	4,2	4,3	—	—	160	155	3,7	3,9	4,6	3,9	—	—
130	130	8,2	8,6	4,6	5,0	—	—	140	130	2,6	2,9	2,5	3,6	—	—
145	145	8,6	6,8	4,0	4,8	—	—	150	150	4,2	4,6	3,1	3,8	—	—
155	150	4,3	3,3	3,6	2,6	—	—	145	150	10,1	8,0	6,5	6,6	—	—
118	121	7,4	7,5	5,4	5,5	—	—	133	132	4,2	3,6	6,0	6,0	—	—
140	140	7,2	7,2	5,4	5,2	3,7	—	140	146	3,7	3,0	4,2	4,9	1,4	—
140	132	8,2	8,1	5,0	5,5	3,3	2,6	132	132	4,2	4,0	5,5	6,5	2,2	3,1
150	154	11,7	11,2	3,5	3,5	2,6	2,6	150	143	10,8	4,6	4,0	4,0	2,7	2,7
139	140	7,1	7,4	4,2	5,1	2,8	2,8	144	144	3,4	3,1	4,2	3,1	2,6	2,6
146	130	5,7	4,4	6,2	5,8	2,9	2,8	158	148	2,6	2,7	6,5	6,0	2,9	2,9
141	138	5,0	5,6	4,0	3,4	2,4	2,4	140	152	2,1	2,0	3,9	4,0	2,3	2,3
120	122	3,9	4,8	5,0	5,1	2,6	2,6	128	121	3,4	3,2	3,1	4,1	2,4	2,3
123	120	—	—	5,8	4,8	2,7	2,7	126	121	—	—	4,3	4,2	2,6	2,6
153	—	—	—	—	—	—	—	148	—	—	—	—	—	—	—

Scanned with OKEN Scanner

Prelucrarea statistică a datelor acestui tabel a scos în evidenţă următoarele aspecte evolutive :

1) *Sodiul* plasmatic a scăzut de la 141 mEq/l la 130,8 mEq/l la sfîrşitul răcirii şi a crescut treptat în cursul reîncălzirii pînă la 139,4 mEq/l.

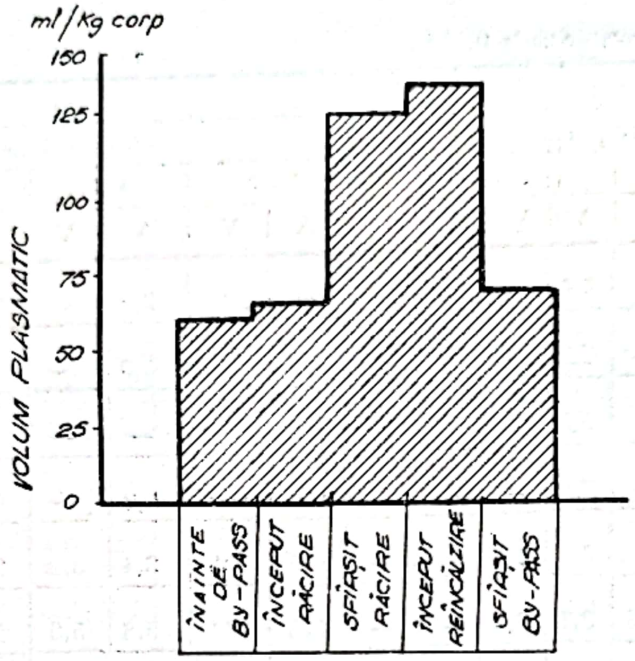


Fig. 1. — Variaţiile volumului plasmatic în cursul circulaţiei extracorporeale şi hipotermiei profunde.

Nivelul plasmatic cel mai scăzut s-a înregistrat în momentul scăderii maxime a temperaturii organismului.

A existat în tot cursul intervenţiei o diferenţă arterio-venoasă a conţinutului plasmatic de sodiu. Cifric, această diferenţă a evoluat în timpul răcirii şi reîncălzirii organismului în felul următor : 2—5 mEq/l la 33—36°C, 5,3 mEq/l la 4—6°C, 2,0 mEq/l la 12—15°C şi 2,5 mEq/l la 36°C (temperatură esofagiană). Concentraţia electrolitului în sîngele arterial a fost mai mare decît în sîngele venos (fig. 2).

2) *Potasiul* plasmatic a crescut în cursul refrigerării şi al stopului circulator şi a revenit la valorile de fond după ce organismul a fost reîncălzit. Creşterea potasemiei a fost de 1,5 mEq/l la 4—6°C, de 2,7 mEq/l la 12—15°C şi de numai 0,2 mEq/l la 36°C (temperatură esofagiană). Subliniem că nivelul maxim al potasiului plasmatic a fost atins după stopul circulator (fig. 2).

Diferenţa arterio-venoasă a concentraţiei plasmatice a potasiului a fost nesemnificativă (0,1—0,2 mEq/l).

3) *Calciul* plasmatic a avut o evoluţie paralelă cu a sodiului : a scăzut în timpul răcirii şi a revenit la valorile de fond imediat după aceea. Scăderea maximă a calciului plasmatic a fost de 1,7 mEq/l şi s-a înregistrat la temperatura esofagiană de 4—6°C.

În perioada de stop circulator s-a produs o corecţie a acestei scăderi cu 1,0 mEq/l, iar în perioada de reîncălzire cu 0,6 mEq/l.

Scanned with OKEN Scanner

A existat de asemenea o diferență arterio-venoasă a concentrației plasmatice a calciului. Această diferență a ajuns la valoarea maximă (1,2 mEq/l) la sfîrșitul răcirii organismului, s-a redus cu 50% la începutul reîncălzirii (0,6 mEq/l) și și-a schimbat conformația la sfîrșitul acestei perioade (concentrația calciului în sîngele venos a depășit într-o anumită măsură concentrația sa în sîngele arterial) (fig. 2).

4) *Magneziul* a înregistrat variații mici (0,1—0,2 mEq/l) de la un moment la altul al experienței. Evoluția concentrației magneziului în sîngele arterial a fost diferită de concentrația sa în sîngele venos : la temperaturi foarte joase concentrația magneziului din sîngele arterial a fost mai mare decît aceea din sîngele venos (0,2 mEq/l).

La începutul răcirii și la sfîrșitul reîncălzirii configurația raportului magneziu în sînge arterial/magneziu în sînge venos a fost inversă (fig. 2).

b) *Concentrația anionilor plasmatici* cu pondere mare în echilibrul electrolitic este cuprinsă în tabelul nr. 2.

Din acest tabel reies următoarele :

1) *Clorul* a scăzut progresiv în plasmă în cazul refrigerării și stopului circulator de la 108,6 mEq/l la 102,5 mEq/l și a crescut în cursul reîncălzirii cu 7,1mEq/l peste cifrele

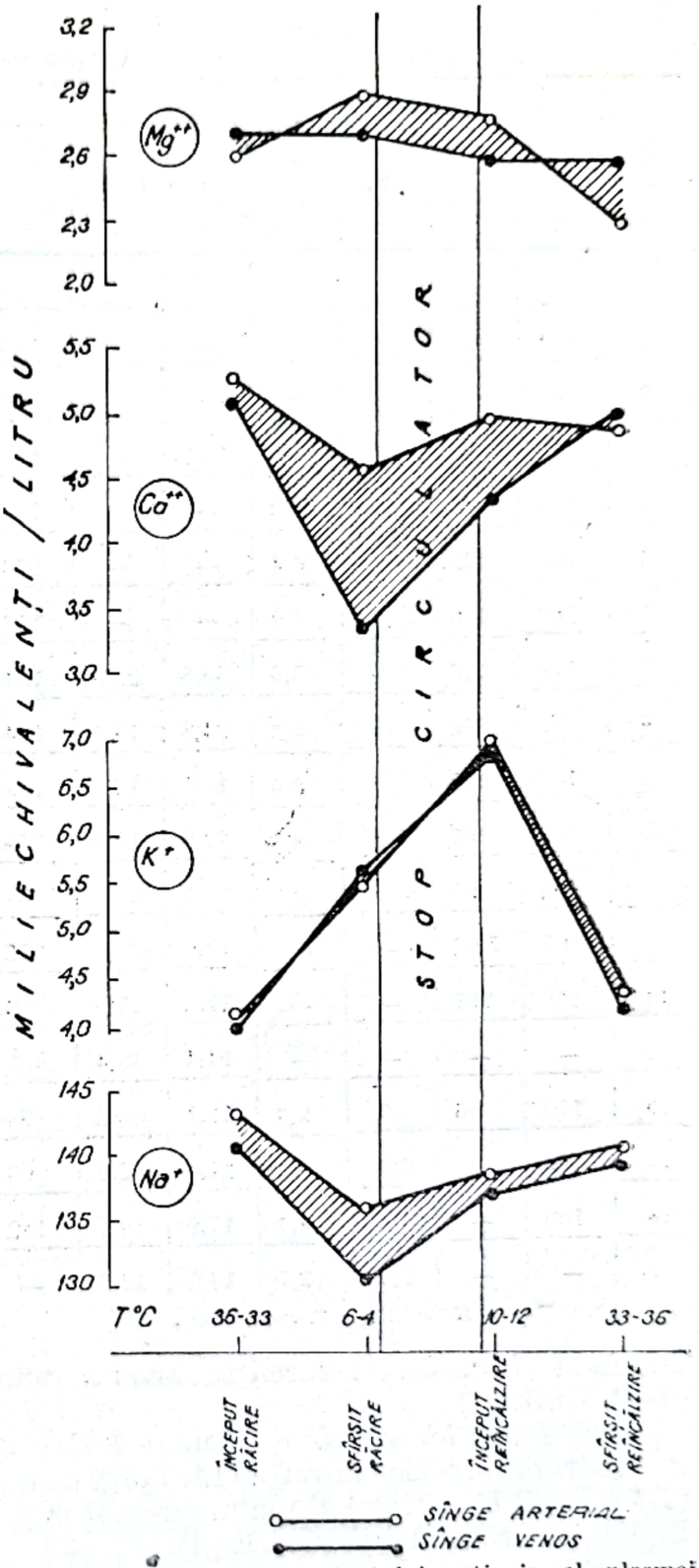


Fig. 2. — Variațiile conținutului cationic al plasmei în cursul circulației extracorporeale și hipotermiei profunde.

Tabelul

Variaţiile conţinutului anionic în sîngele arterial şi venos în

Experienţa	Momentul recoltării											
	Începutul perfuziei						Sfîrşitul răcirii					
	Cl^-		P. anorg.		CO_3H^-		Cl^-		P. anorg.		CO_3H^-	
	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V
1												
2	114	—	—	—	—	—	113	—	—	—	17,5	—
3	105	—	—	—	18,6	—	106	—	—	—	16,2	—
4	118	—	—	—	15,2	—	106	—	—	—	17,2	—
5	108	112	9,4	10,0	—	—	114	108	9,4	9,2	—	—
6	128	123	6,0	6,4	—	—	106	110	5,1	5,4	—	—
7	108	100	7,7	8,0	—	—	112	100	7,5	7,2	—	—
8	112	116	5,4	5,6	30,8	29,9	104	104	6,0	6,2	21,0	22,0
9	96	100	7,7	8,3	24,3	19,1	114	112	8,3	8,0	15,2	14,4
10	108	112	8,6	8,6	13,1	12,1	108	108	8,6	8,6	15,3	16,9
11	133	147	8,9	8,9	22,8	16,9	134	140	8,6	8,9	12,7	12,2
12	98	90	8,6	8,6	18,4	21,6	93	97	9,4	9,6	14,8	13,3
13	96	92	—	—	13,6	18,0	102	102	—	—	14,6	15,7
14	113	107	—	—	17,5	17,9	76	73	—	—	10,2	10,9
15	—	—	—	—	14,4	18,4	—	—	—	—	11,5	13,4
16	110	96	3,5	3,7	10,1	8,2	98	102	3,8	3,7	11,1	10,7
17	92	—	3,0	3,1	11,4	12,8	96	100	3,6	3,2	12,3	13,0
18	100	—	4,9	4,1	17,6	19,7	112	108	4,9	5,4	12,9	13,6
19	—	—	2,8	2,7	14,0	11,3	—	—	2,7	2,6	8,2	11,5

*) Cl^- şi Co_3H^- = mEq/l; P. anorg. = mg %

de fond (fig. 3). Diferenţa arterio-venoasă a fost nesemnificativă (0—1,5 mEq/l).

2) *Ionul bicarbonic* a evoluat fazic: după o scădere de 3,9 mEq/l, înregistrată în perioada refrigerării organismului, a urmat o creştere redusă (1,4 mEq/l) la sfîrşitul stopului circulator şi din nou o scădere importantă la sfîrşitul reîncălzirii (6 mEq/l).

Nu au existat diferenţe arterio-venoase mai mari de 0,4 mEq/l (fig. 3).

Scanned with OKEN Scanner

nr. 2

cursul hipotermiei profunde*

probelor de sînge

Începutul reîncălzirii						Sfîrșitul perfuziei					
Cl^-		P. anorg.		CO_3H^-		Cl^-		P. anorg.		CO_3H^-	
A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V
106	—	—	—	23,7	—	118	—	—	—	12,9	—
100	—	—	—	16,7	—	—	—	—	—	—	—
106	—	—	—	14,4	—	116	—	—	—	17,5	—
120	116	9,6	9,6	—	—	118	120	7,7	7,7	—	—
129	119	5,7	6,2	—	—	128	132	5,9	5,7	—	—
104	116	8,0	8,3	—	—	106	112	8,0	7,7	—	—
104	105	6,8	6,8	25,0	27,1	108	120	5,0	5,3	15,0	16,0
108	112	—	8,3	19,2	19,7	132	136	5,3	5,6	10,0	15,4
126	126	8,6	9,2	12,4	11,8	100	104	6,2	6,0	10,1	9,1
89	78	8,3	8,6	28,3	20,0	138	133	8,0	8,3	10,9	10,9
52	44	9,4	9,6	10,5	16,9	84	82	6,0	6,4	7,5	10,1
104	100	—	—	14,2	15,0	116	119	—	—	9,1	11,2
101	108	—	—	9,0	10,3	114	108	—	—	9,1	9,4
—	—	—	—	13,2	14,2	—	—	—	—	11,5	9,7
93	101	5,3	6,2	11,8	10,9	112	116	3,5	3,3	11,3	10,0
110	106	4,2	5,0	9,7	11,0	100	100	5,0	4,4	9,4	7,7
112	—	3,8	4,4	15,9	15,8	120	120	3,7	3,6	13,9	13,7
—	—	2,8	3,1	12,4	11,4	—	—	2,7	2,9	10,6	9,4

Menționăm că cifrele de fond reprezintă rezultatul determinărilor efectuate după preanestezie și sînt, în consecință, sub valorile normale.

3) *Ionul fosfat* din plasmă nu a fost modificat decît după stopul circulator (a crescut cu 0,3 mEq/l). S-a înregistrat o diferență arterio-venoasă redusă a concentrației ionilor fosfat, valoarea maximă a acesteia (0,3 mEq/l) intervenind la sfîrșitul stopului circulator (fig. 3).

4) *Acidul lactic* în sîngele venos a scăzut în medie de la 13,2 mg/100 ml la 11,7 mg/100 ml la sfîrșitul refrigerării, a crescut la 16,3 mg/100 ml

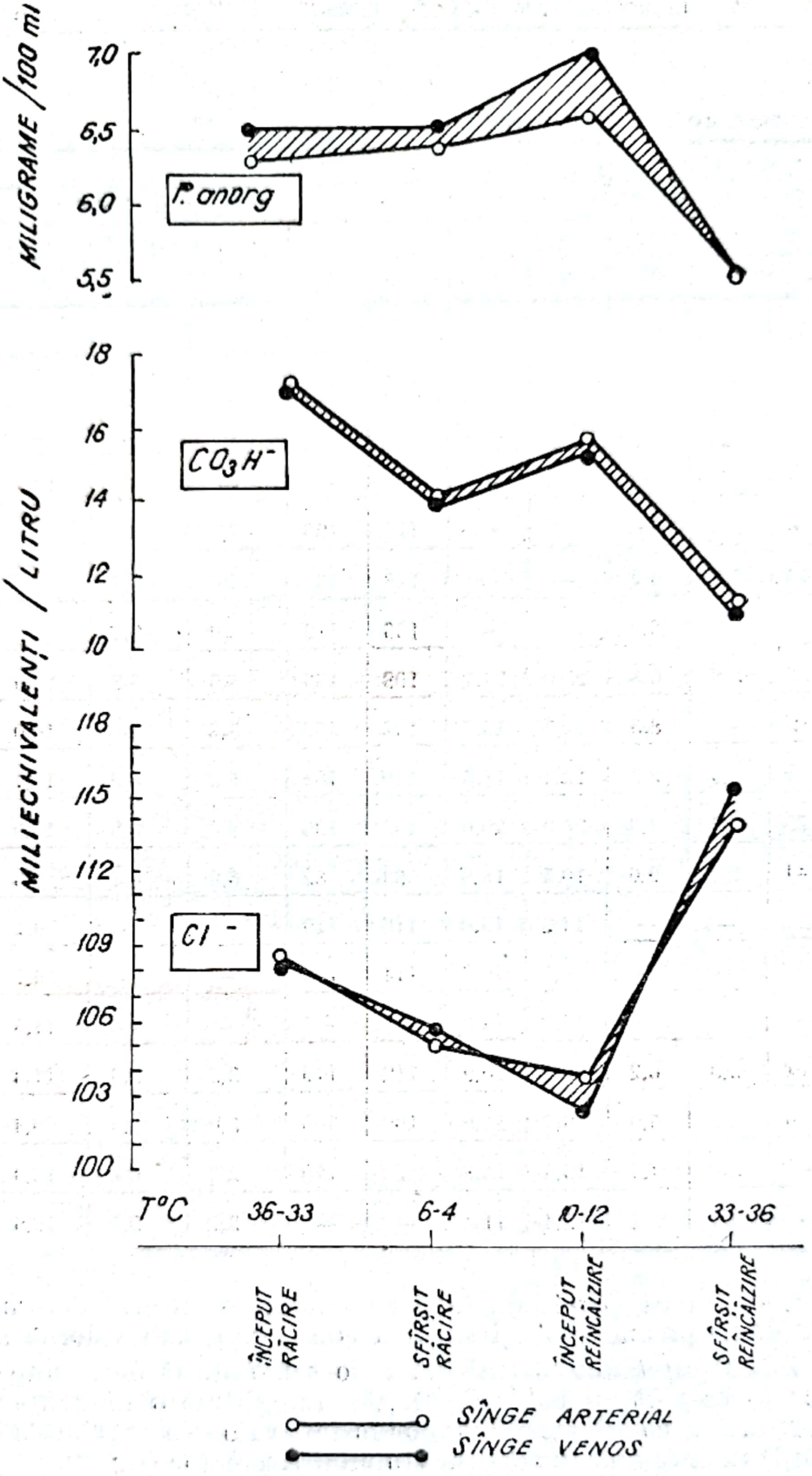


Fig. 3. — Variațiile nivelului plasmatic al unor anioni, în cursul circulației extracorporeale și hipotermiei profunde.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 3

Evoluția lactacidemiei în cursul circulației extracorporeale și hipotermiei profunde (mg/100 ml singe venos)

Experiența	Momentul recoltării probelor de sînge			
	Începutul perfuziei	Sfîrșitul răcirii	Începutul reîncălzirii	Sfîrșitul perfuziei
8	29,00	19,20	26,00	27,25
9	16,00	11,00	11,50	10,25
10	12,20	9,40	13,25	16,25
11	6,45	3,50	21,00	21,00
12	3,50	9,25	9,25	7,75
13	4,10	2,10	4,30	3,60
14	21,00	21,00	17,00	12,50
15	13,75	18,00	18,00	13,75
16	9,00	19,75	9,00	16,25
17	—	23,75	9,75	10,75
18	13,75	18,75	17,00	13,75
19	20,50	19,00	20,50	23,00

la sfîrșitul stopului circulator și a coborît la 14,6 mg/100 ml la sfîrșitul reîncălzirii.

În tabelul nr. 3 sînt cuprinse valorile acidului lactic obținute în cursul fiecărui experiment :

Între evoluția pH-ului sanguin și a lactacidemiei a existat un paralelism strict (fig. 4).

C. *Variațiile vîscozității absolute a sîngelui total și a plasmei*

a) *Vîscozitatea absolută a sîngelui total* s-a modificat considerabil la temperaturi joase. Exprimată în cifre medii, ea a crescut de 3,1 ori la 6°C și de 2,8 ori la 8°C. La sfîrșitul reîncălzirii vîscozitatea absolută a sîngelui a revenit la valoarea de fond.

b) *Vîscozitatea absolută a plasmei* a crescut numai de 2,2 ori la 6°C și de 2,1 ori la 8°C. În tabelul nr. 4 sînt cuprinse rezultatele obținute în 11 dintre experiențele noastre, în care s-au făcut determinări de vîscozitate sanguină.

Pentru nivelul termic cel mai coborît din experiențele noastre diferența dintre vîscozitatea absolută a sîngelui total și aceea a plasmei a fost de aproximativ 6,2 unități, în timp ce la temperatura de 36°C ea nu a depășit 1,8 unități (fig. 5).

Scanned with OKEN Scanner

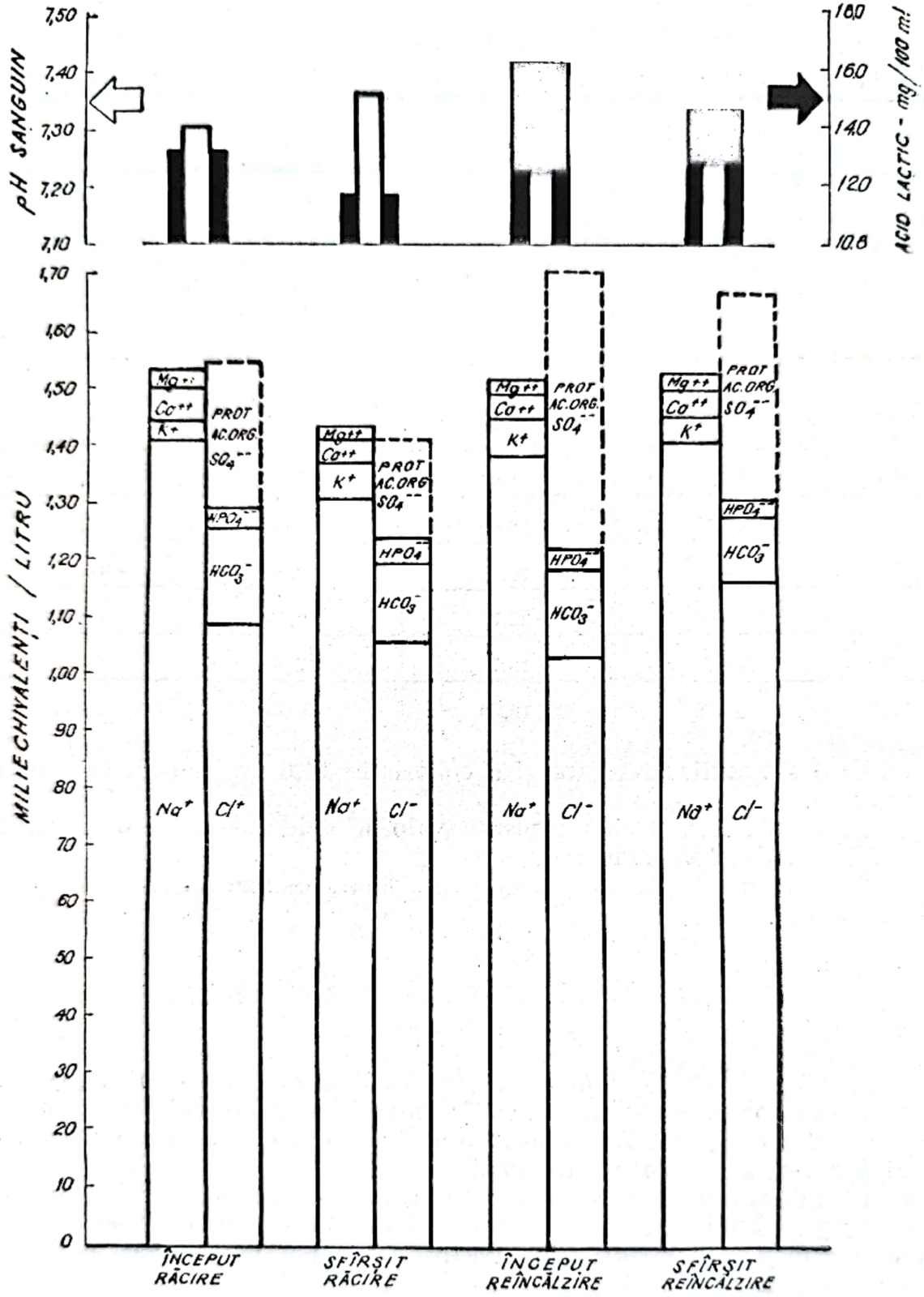


Fig. 4. — Balanța electroliților plasmatici în cursul circulației extracorporeale și hipotermiei profunde.

Scanned with OKEN Scanner

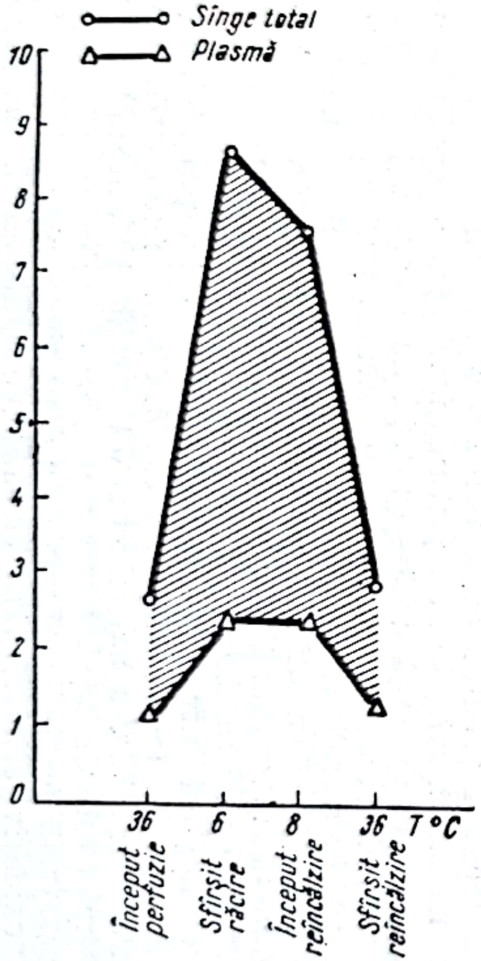


Fig. 5. — Evoluția viscozității absolute a singelui și a plasmei în cursul hipotermiei profunde.

Tabelul nr. 4

Evoluția viscozității absolute a singelui și a plasmei în cursul inducerii hipotermiei profunde și reîncălzirii organismului (e.q.s.).

Experiența	Momentul recoltării probelor de sînge							
	Începutul perfuziei (36°C)		Sfîrșitul răcirii (6°C)		Începutul reîncălzirii (8°C)		Sfîrșitul reîncălzirii (36°C)	
	Sînge total	Plasmă	Sînge total	Plasmă	Sînge total	Plasmă	Sînge total	Plasmă
1	2,65	1,15	11,06	2,77	10,82	2,35	3,67	1,17
2	2,54	1,03	9,59	2,61	8,61	2,55	2,02	1,14
3	2,76	1,00	9,26	2,04	7,16	2,00	2,69	1,33
4	2,53	1,32	8,41	2,34	7,72	2,53	1,97	1,46
5	2,40	1,24	10,42	3,62	7,65	2,24	4,53	1,13
6	2,14	1,16	—	2,10	8,43	2,08	2,71	1,10
7	2,79	1,02	7,88	2,76	6,13	2,45	2,49	1,10
8	2,53	0,95	2,71	2,04	8,14	2,96	2,27	1,15
9	2,74	1,02	9,00	2,04	5,82	1,99	2,92	1,21
10	4,49	1,19	10,50	2,35	8,14	2,05	3,69	1,15
11	2,63	1,15	7,52	2,35	6,06	3,27	3,83	2,01

Scanned with OKEN Scanner

DISCUŢII

Datele prezentate arată că în cursul refrigerării organismului (la 4—6°C) volumul plasmatic creşte considerabil şi revine după reîncălzire la valori apropiate de acelea de fond. În schimb apa extracelulară la sfîrşitul perfuziei depăşeşte cu 1,7 decil. cifrele preperfuzionale.

Creşterea volumului plasmatic după refrigerare pare a fi condiţionată de atonia vasculară care se instalează sub nivelul termic de 20—22°C (16). În această situaţie organismul sustrage din rezervorul aparatului de perfuzie artificială cantitatea de sînge necesară pentru satisfacerea capacităţii crescute a patului vascular. Însăşi revenirea la valori apropiate de cele de fond în perioada reîncălzirii, după ce nivelul termic critic a fost depăşit, adică atunci cînd vasomotricitatea capătă un caracter hiperreactiv, reprezintă o dovadă în sprijinul acestei explicaţii.

Creşterea postperfuzională a apei extracelulare are semnificaţia unei hiperpermeabilităţi a membranei capilare, fapt care poate contribui de asemenea la reducerea rapidă a volumului plasmatic în perioada reîncălzirii.

Datele noastre diferă de acelea găsite de alţi autori (7) în cursul hipotermiei moderate (23°C), indusă cu ajutorul răcirii externe. Această diferenţă este determinată de metodă, dar fenomenul are ca substrat fiziopatologic aceleaşi mecanisme. Temperatura de 20—24°C este considerată ca nivelul termic critic (16), sub care se instalează o atonie vasculară generalizată şi hiperpermeabilitate capilară. În condiţiile inducerii hipotermiei prin răcire externă, la acest nivel termic se produce scăderea volumului plasmatic, atît prin stocarea unei cantităţi de sînge în marile rezervoare ale organismului, cît şi prin trecerea apei în spaţiile interstiţiale. Dacă animalul se află însă în circuitul unui aparat de perfuzie artificială, a cărei funcţionare se autoreglează potrivit rezistenţei pe care o întîmpină din partea patului vascular al organismului, se înţelege că, atunci cînd capacitatea patului vascular creşte sau cînd apa difuzează în spaţiul extravascular, aparatul de perfuzie va corecta dezechilibrul dintre conţinut şi conţinător, pompînd o cantitate mai mare de sînge, pe care-l scoate din rezerva proprie.

Mişcarea intercompartimentală a apei este condiţionată şi de noua repartiţie electrolitică produsă de scăderea temperaturii.

Datele noastre arată că la temperaturi foarte joase sodiul plasmatic scade şi că apare o diferenţă de 5—6 mEq/l între concentraţia sodiului din sîngele arterial şi acea din sîngele venos. Aceste două fapte constituie evidenţa migrării electrolitului către ţesuturi. Cum sodiul este unul dintre ionii foarte hidrofili, el va antrena şi cantitatea de apă corespunzătoare, ceea ce permite să se presupună că în aceste condiţii se produce şi hidratarea compartimentului intracelular.

Ceea ce iniţiază intrarea sodiului în celulă este, probabil, ieşirea potasiului din celulă. Ca amploare, acest din urmă fenomen depăşeşte mult pe cel dintîi : scăderea natremiei la 6°C este de 1%, în timp ce creşterea potasemiei este de 33%.

Temperaturile foarte joase produc o depresiune apreciabilă a metabolismului oxidativ celular, care creează posibilitatea instalării unei

Scanned with OKEN Scanner

„hipoosmolarități celulare acute" și implicit a eliminării crescute de potasiu. Mecanismul acestui schimb electrolitic prin membrana celulară pare a evolua diferit pe măsură ce temperatura organismului scade. Se presupune că migrarea extracelulară a potasiului ar fi favorizată de activitatea unui grup enzimatic, care ar desface legăturile dintre acesta și compușii intermediari ai metabolismului glucidic (18). În alte lucrări am arătat că hipotermia profundă produce o inhibiție mai puternică a enzimelor fosforilante, decît a enzimelor responsabile de scindarea hidrolitică (17), așa încît, pentru perioada în care există prevalența acestui ultim grup enzimatic, ieșirea potasiului din celulă se explică prin transformări chimico-enzimatice. Însă atunci cînd inhibiția acestor sisteme enzimatice este profundă, schimburile electrolitice prin membrana celulară au probabil un simplu caracter osmotic și se realizează, deci, cu antrenarea unor mari cantități de apă.

Echilibrarea intracelulară a sodiului este efectuată de clor și de bicarbonat și, probabil, de proteine : în experiențele noastre s-a produs în timpul refrigerării scăderea clorului și a bicarbonatului plasmatic. Conform datelor noastre (fosforul anorganic din plasmă nu s-a modificat în cursul refrigerării) fosfatul nu pare a interveni în aceeași măsură și acest fapt este explicabil prin dependența strînsă a acestuia de anumite complexe enzimatice.

Este de presupus că alături de clor pot interveni pentru echilibrarea intracelulară a sodiului și ioni mai greu difuzabili în mod normal, ca ionul sulfat sau acetat (6), dat fiind că la temperaturi scăzute și în hipoxie se produce hiperpermeabilizarea membranelor biologice.

Dezechilibrul ionic menționat evoluează împreună cu scăderea calciului și magneziului din plasmă ; scăderea calcemiei este mai importantă.

Stopul circulator la temperaturi joase schimbă configurația dezechilibrului electrolitic apărut în cursul inducerii hipotermiei profunde : în timp ce potasemia continuă să crească, iar clorul plasmatic și magneziul continuă să scadă, apare tendința de corecție a nivelului plasmatic al sodiului, calciului și bicarbonatului.

Considerăm că această nouă configurație electrolitică evidențiată la începutul perfuziei de reîncălzire se datorește spălării țesuturilor de acidul lactic acumulat în perioada stopului circulator și modificării rapide a echilibrului electrolitic în compartimentul intravascular.

În figura 4 este redată corelația dintre evoluția perfuziei, balanța anion-cation din plasmă și nivelul lactacidemiei.

La sfîrșitul perfuziei sodiul, potasiul și calciul revin la valorile de fond.

Următoarele modificări sînt caracteristice acestei faze :

— scăderea magneziului, bicarbonatului și fosfatului din plasmă ;

— creșterea cloremiei.

În această perioadă, în care activitatea enzimatică se restabilește, devine eficientă intervenția fosfatului în reechilibrarea electrolitică. Eliminarea sa dă posibilitatea să se economisească baza necesară pentru corectarea acidozei metabolice postperfuzionale. Cu activitatea excedentară a sistemelor enzimatice care intervin în distribuirea intercomparti-

Scanned with OKEN Scanner

mentală şi eliminarea fosfatului trebuie corelată şi retenţia tisulară de magneziu.

În alte lucrări (13) am prezentat configuraţia miocardică a raportului Ca^{++} /Mg^{++} după perfuzii artificiale şi hipotermie profundă şi am expus punctul nostru de vedere în legătură cu această observaţie.

Nu am investigat direct comportamentul proteinelor plasmatice în cursul refrigerării şi reîncălzirii organismului, dar datele obţinute prin măsurarea vîscozităţii sîngelui şi datele de refractometrie sugerează faptul că în moleculele proteice se produc modificări ale capacităţii de hidratare, care nu afectează însă în mod deosebit indicele refractometric al plasmei.

Este interesant de semnalat că vîscozitatea sîngelui integral creşte de 3,5 ori în comparaţie cu a plasmei. Acest fapt dovedeşte că nu modificările de hidratare a proteinelor plasmatice, ci comportamentul hematiilor (aglutinare, hidratare etc.) participă în măsura cea mai mare la producerea acestui fenomen.

Această observaţie a condus la propunerea de înlocuire parţială sau totală a sîngelui pentru perfuzia artificială totală cu diverse soluţii „fiziologice" sau cu substituenţi macromoleculari de plasmă. Dacă pentru desfăşurarea perfuziei artificiale a patului vascular substituirea prezintă, sub acest aspect, un avantaj, o serie de inconveniente par a o face impracticabilă: creşterea acumulării extravasculare de apă în timpul operaţiei, transportul deficitar al oxigenului la ţesuturi, restabilirea postoperatorie a balanţei anion-cation, echilibrului fluido-coagulant sanguin etc.

În acest sens s-au făcut puţine cercetări şi de aceea considerăm că problema substituirii sîngelui pentru perfuziile extracorporeale sub hipotermie profundă nu trebuie să fie totuşi abandonată.

BIBLIOGRAFIE

1. Black A. K., *Essentials of fluid balance*, Oxford, Ed. Blackwell Scient. Public., 1960.
2. Britt C. I., Lloyd J. R., Blizzard R. M., Hamwi G. J. a. Sirak H. D., Arch. Surg., 1961, t. 82, nr. 4, p. 584.
3. Bulbuca I., Gavrilescu S., Deutsch G. şi Diaconescu N., *Metode de explorare a echilibrului hidroelectrolitic*, Bucureşti, Ed. medicală, 1958.
4. Dobrova M. B., Konstantinov B. A. i Hilkin A. M., Vestn. hirurg., 1959, t. 82, nr. 5, p. 90.
5. Dubourg G., Bricaud H., Fontan F., Cottin D. a. Broustet P., Pathol. Biol., 1958, t. 6, vol. 21—22, p. 1707.
6. Falk G. a. Mc Grath R. W., Fed. Proc., 1958, t. 17, nr. 1, p. 44.
7. Fedor E. J. a. Fischer B., Fed. Proc., 1958, t. 17, nr. 1, p. 45.
8. Fedorova K. N., Patol. Fiziol. Eksper. Terapia, 1961, nr. 1, p. 51.
9. Gollan F., Guilford R. G. a. Olsen M. S., Amer. J. Physiol., 1957, t. 189, nr. 2, p. 277.
10. Gollan F., *Physiology of Cardiac Surgery*, Springfield, Ilinois, Ed. Ch. C. Thomas, 1959.
11. Gott V. L., Bartlett Marylin, Johnson J. A., Long D. M. a. Lillehei C. W., Surg. Forum, 1959, t. X, p. 544.
12. Guttman R. a. Ross S., Fed. Proc., 1958, t. 17, nr. 1, p. 64.

Scanned with OKEN Scanner

XXIV ELECTROCARDIOGRAMA ÎN CIRCULAȚIA EXTRACORPOREALĂ CU HIPOTERMIE PROFUNDĂ

Bradu Fotiade
Cristina Ionescu

În literatură sînt prezentate o serie de date în ceea ce privește modificările electrocardiogramei în hipotermia moderată (1), (2), (5), (6) și hipotermia profundă (3), (10), (15).

Electrocardiograma este o metodă curent folosită în controlul intraoperator al activității cordului. Modificările undelor electrice miocardice pot fi date atît de tehnica de anestezie, cît și de injuriile aduse de actul operator propriu-zis. Manevrele de corecție a leziunilor cardiace complexe pot determina lezări ale sistemului de conducere și comandă, cu importante repercusiuni asupra fiziologiei circulației (17).

Este necesar ca aceste alterări să fie decelate din timp cu ajutorul electrocardiogramei, pentru a se acționa cu un tratament corespunzător.

Ca să putem diferenția modificările electrocardiografice produse de tehnica hipotermiei profunde de cele ce ar putea apare în urma manevrelor chirurgicale, am studiat pe o serie de cîini evoluția electrocardiogramei în perioada răcirii pînă la +6°C și a reîncălzirii. La aceste animale nu s-a făcut nici o intervenție pe cord, astfel că modificările înregistrate au putut fi corelate numai cu tehnica de hipotermie profundă.

În cuprinsul articolului comparăm aceste date cu traseele electrocardiografice obținute în cursul operațiunilor pe cord la 4 bolnavi cu tehnica opririi circulației sub hipotermie profundă.

MATERIAL ȘI METODĂ

Prima serie de date experimentale a fost obținută de la 30 de cîini în timpul răcirii, al stopului circulator de 45—60 minute și al reîncălzirii.

Aceste date au fost comparate cu cele înregistrate la 4 bolnavi operați sub hipotermie la 6°C (stop circulator de 30—45 minute) pentru diverse cardiopatii congenitale:

— un caz în vîrstă de 9 ani, cu o stenoză aortică supravalvulară, la care s-a efectuat secționarea stenozei și lărgirea orificiului cu ajutorul unei proteze de material plastic.

Scanned with OKEN Scanner

— un caz în vîrstă de 17 ani, cu o comunicare interatrială foarte mare, la care s-a făcut închiderea defectului cu proteză de material plastic.

— un caz în vîrstă de 5 ani, cu o tetradă Fallot, la care s-a executat desfacerea stenozei infundibulare şi închiderea defectului septal ventricular cu proteză de material plastic.

— un caz în vîrstă de 8 ani, cu o comunicare interventriculară, la care s-a închis defectul cu o proteză de material plastic.

Electrocardiograma a fost înregistrată continuu pe hîrtie cu un aparat Schwartzer ST_4 într-o derivaţie periferică cu electrozi-ace.

Pentru anestezie s-a folosit eterul, care s-a administrat numai prin sonda traheală (11). Nu s-a introdus eter în oxigenator. Înainte de trecerea organismului pe circulaţie extracorporeală anestezia a fost profundă — gradul III Faulconer — pentru a se evita reacţia la frig.

Răcirea pînă la 4—8°C (temperatură esofagiană) s-a făcut cu sînge răcit la 1°C cu ajutorul unui schimbător termic (8). Tehnica circulaţiei extracorporeale a fost concepută în aşa fel, încît să se excludă posibilitatea de apariţie a unor factori perturbanţi, ca perfuzia redusă, oxigenarea insuficientă, eliminarea defectuoasă de CO_2 sau creşterea presiunii venoase. Din cauza eliminării eterului prin oxigenator anestezia, la început profundă, s-a superficializat paralel cu scăderea temperaturii. Pînă la temperatura critică sub care sistemul nervos central nu mai reacţionează, anestezia a fost însă totdeauna suficientă, pentru a nu permite apariţia reacţiei la frig, fapt dovedit de evoluţia factorilor hemodinamici (12).

REZULTATE

A. *În perioada răcirii organismului*:

1) *La cîine* (fig. 1) ritmul cardiac a scăzut treptat paralel cu reducerea temperaturii cordului. La 16 animale comanda ritmului de contracţie a fost sinusală în prima perioadă a răcirii pînă la 16—25°C. Cînd frecvenţa cordului s-a redus sub 40 de contracţii/minut, comanda a fost preluată de centrii inferiori nodali şi apoi de cei ventriculari, activitatea electrică atrială sistînd. În jurul temperaturii de 6—13°C (în medie 9,7°C) a dispărut activitatea ritmică ventriculară. Sub 30°C deseori s-au înregistrat modificări progresive — de diverse grade — ale undelor de repolarizare (spaţiul $S—T$ şi unda T), precum şi alungirea timpului de conducere atrio-ventriculară (spaţiul $P—Q$) şi intraventriculară (alungirea şi deformarea complexului QRS, alungirea spaţiului $Q—T$).

La 12 animale în jurul temperaturii esofagiene de 21°C (28—14°C) a apărut brusc o tahiaritmie ventriculară, ce s-a transformat în fibrilaţie ventriculară. La 2 animale fibrilaţia ventriculară a apărut imediat ce a început perfuzia animalului cu sînge rece. Totdeauna fibrilaţia ventriculară a dispărut în jurul temperaturii de 9°C (6—13°C), cordul întrerupîndu-şi la acest nivel termic activitatea mecanică şi electrică. Uneori s-a putut observa o fază de ritm idioventricular regulat între perioada de fibrilaţie ventriculară şi stopul cardiac (fig. 2, *b*).

2) *La om* (fig. 3), ca şi la cîine, ritmul cardiac a scăzut paralel cu temperatura. La nici un bolnav nu a apărut fibrilaţia ventriculară în cursul răcirii.

Scanned with OKEN Scanner

Sub 30°C apar modificările undelor $S-T$ și T. Deseori între 30 și 23°C s-au înregistrat neregularități ale ritmului cardiac determinate de extrasistole atriale prin pauze ale activității centrului sinusal sau extrasistole nodale interferate.

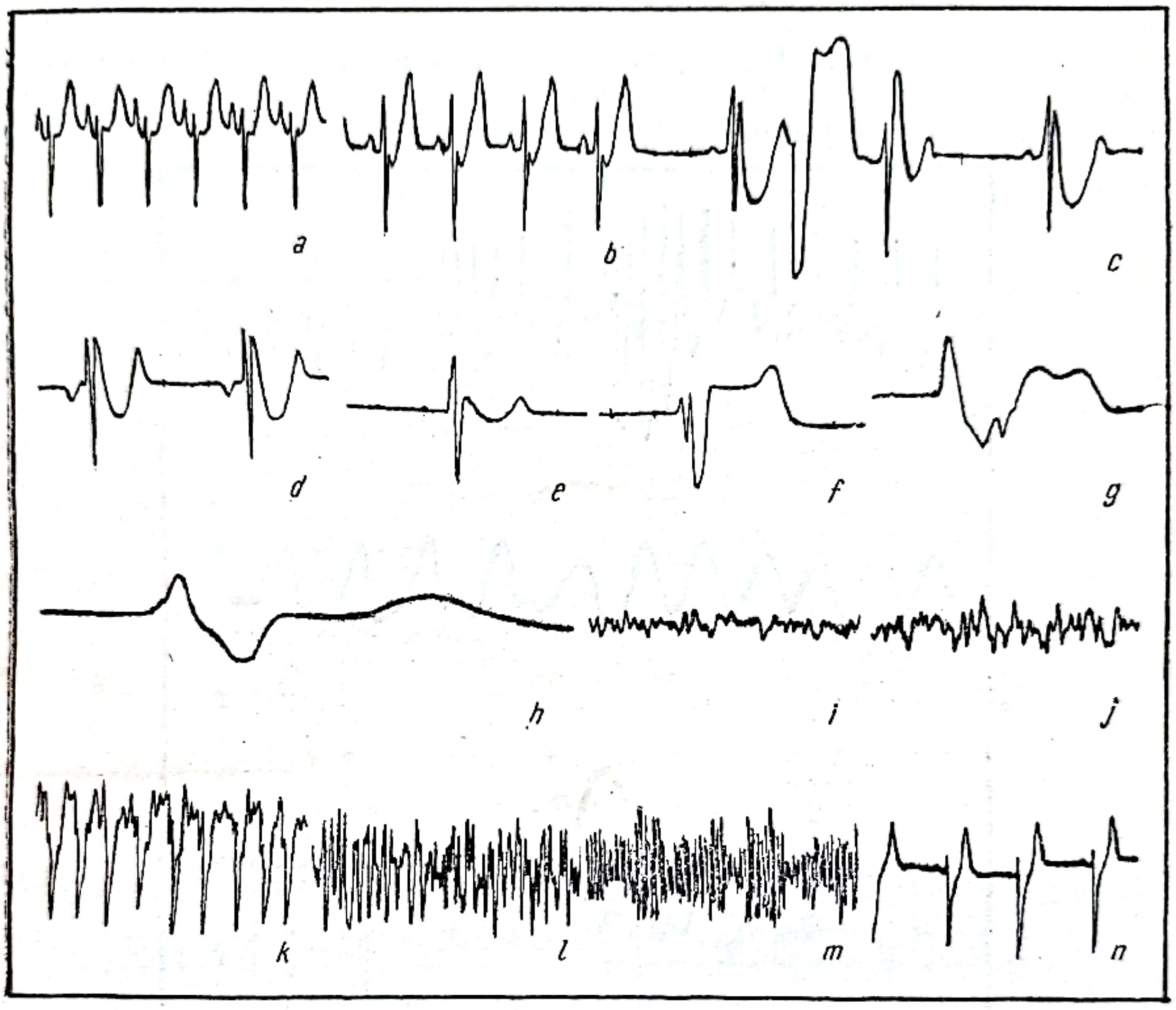


Fig. 1. — Evoluția electrocardiogramei în hipotermie profundă. Câinele nr. 27. Amplificare — 1 mV/cm. Viteza de derulare a hîrtiei — 12,5 mm/s pentru graficele a — f și n și 6 mm/s pentru graficele g — m.

a) Înainte de răcire — ritm sinusal (130 contracții pe minut); *b*) răcire (29°C temperatură esofagiană) — ritm sinusal (80 contracții pe minut); *c*) 24°C — rit. sinusal întrerupt de extrasistole ventriculare; tulburări de repolarizare din cauza hipotermiei; *d*) 22°C — ritm nodal superior (40 contracții pe minut); *e*) 19°C — ritm nodal inferior (20 contracții pe minut); *f*) 15°C — rit idioventricular (5 contracții pe minut); *g*) 9°C — ritm comandat de un centru ventricular periferic (1 contracție pe minut); *h*) 6°C — în perioada stopului circulator sistează automotricitatea cordului, dar el răspunde la excitații mecanice; *i*) încălzire (13°C temperatură esofagiană) — apare fibrilația ventriculară, unde de amplitudine unică (150 contracții pe minut); *j*) 16°C — fibrilație ventriculară cu ritm rapid (300 contracții pe minut); *k*). 20°C — înregistrarea cu electrod aplicat direct pe atriul drept arată că acesta se contractă ritmic cu 100 contracții pe minut, în timp ce ventriculul se află în fibrilație; *l*) 23°C — undele fibrilare ventriculare se măresc în aplitudine și frecvență paralel cu ridicarea temperaturii (400 contracții pe minut); *m*) 30°C — aspectul obișnuit al fibrilației ventriculare (600—700 contracții pe minut; *n*) 36°C — după defibrilare electrică electrocardiograma s-a normalizat.

Ca și la animal, pînă la frecvența de 40 de contracții pe minut ritmul a fost imprimat de centrii atriali, iar sub 40 de contracții pe minut, comanda a fost preluată de centrul nodal și apoi de cei ventriculari (unda P a dispărut).

Scanned with OKEN Scanner

Oprirea cordului a apărut cu regularitate la toate cele 4 cazuri la temperatura timpanică de 17°C (5—19°C, temperatură esofagiană).

B. *În perioada stopului circulator total* :

1) *La cîine* (fig. 1 şi 2) atît timp cît miocardul nu a fost excitat, cordul nu a avut activitate mecanică şi electrică. În schimb, la fiecare excitaţie mecanică (ciupire cu pensa, înţepare cu acul) ventriculul a

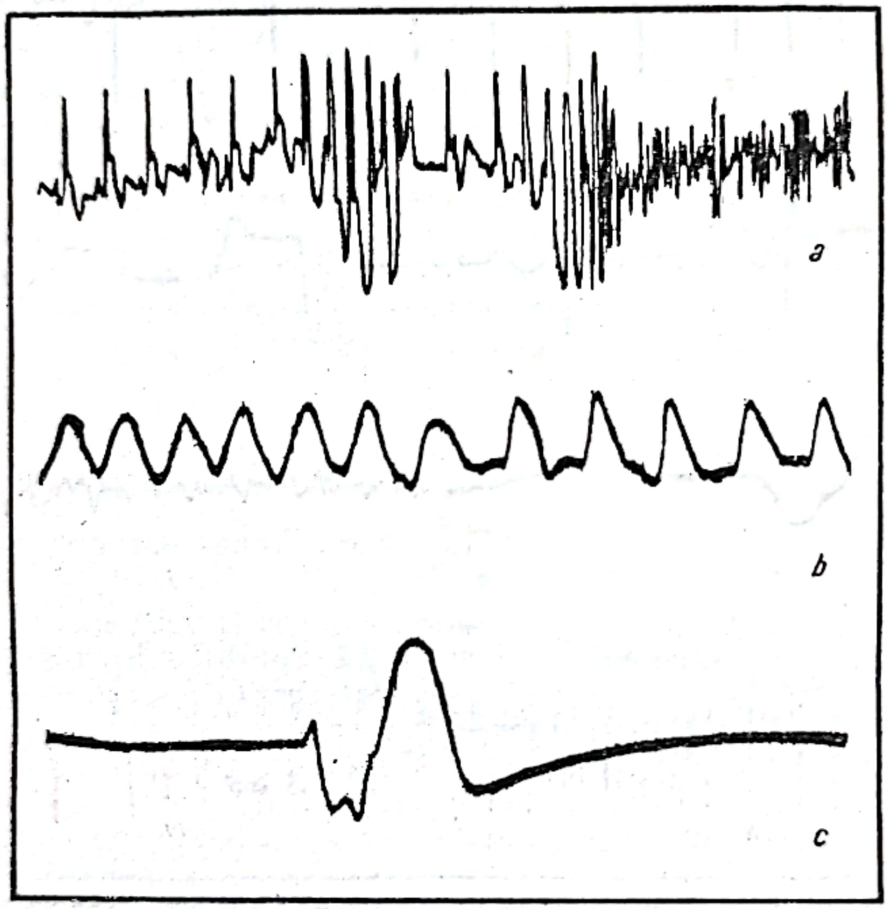


Fig. 2. — Evoluţia electrocardiogramei în hipotermie profundă. Cîinele nr. 8.

a) în perioada răcirii, în jurul temperaturii cardiace de 29°C apar extrasistole ventriculare în salve, ce declanşează fibrilaţia ventriculară ; *b*) frecvenţa undelor fibrilaţiei scade paralel cu temperatura, astfel încît în jurul temperaturii de 10°C cordul de defibrilează spontan, ritmul devenind idioventricular ; *c*) prin scăderea accentuată a temperaturii ritmul autonom dispare, cordul contractîndu-se numai la excitaţii externe.

răspuns cu o contracţie ce începea la locul excitaţiei şi se propaga lent în sens radial, din aproape în aproape, în toată masa ventriculară. Uneori această undă de contracţie ocolea de mai multe ori circumferinţa ventriculilor, stingîndu-se încetul cu încetul. Electrocardiograma a relevat o undă electrică amplă şi foarte lentă asemănătoare ca morfologie cu unda bifazică obţinută prin stimularea unui singur fascicul muscular.

Uneori în timpul stopului cardiac au apărut contracţii rare de acelaşi fel, fără intervenţia vreunui excitant mecanic.

Interesant este faptul că spre sfîrșitul celor 60 de minute de stop circulator, deseori miocardul nu a mai răspuns la excitațiile mecanice.

2) *La om* (fig. 3) rareori au apărut aceste contracții lente la excitații mecanice.

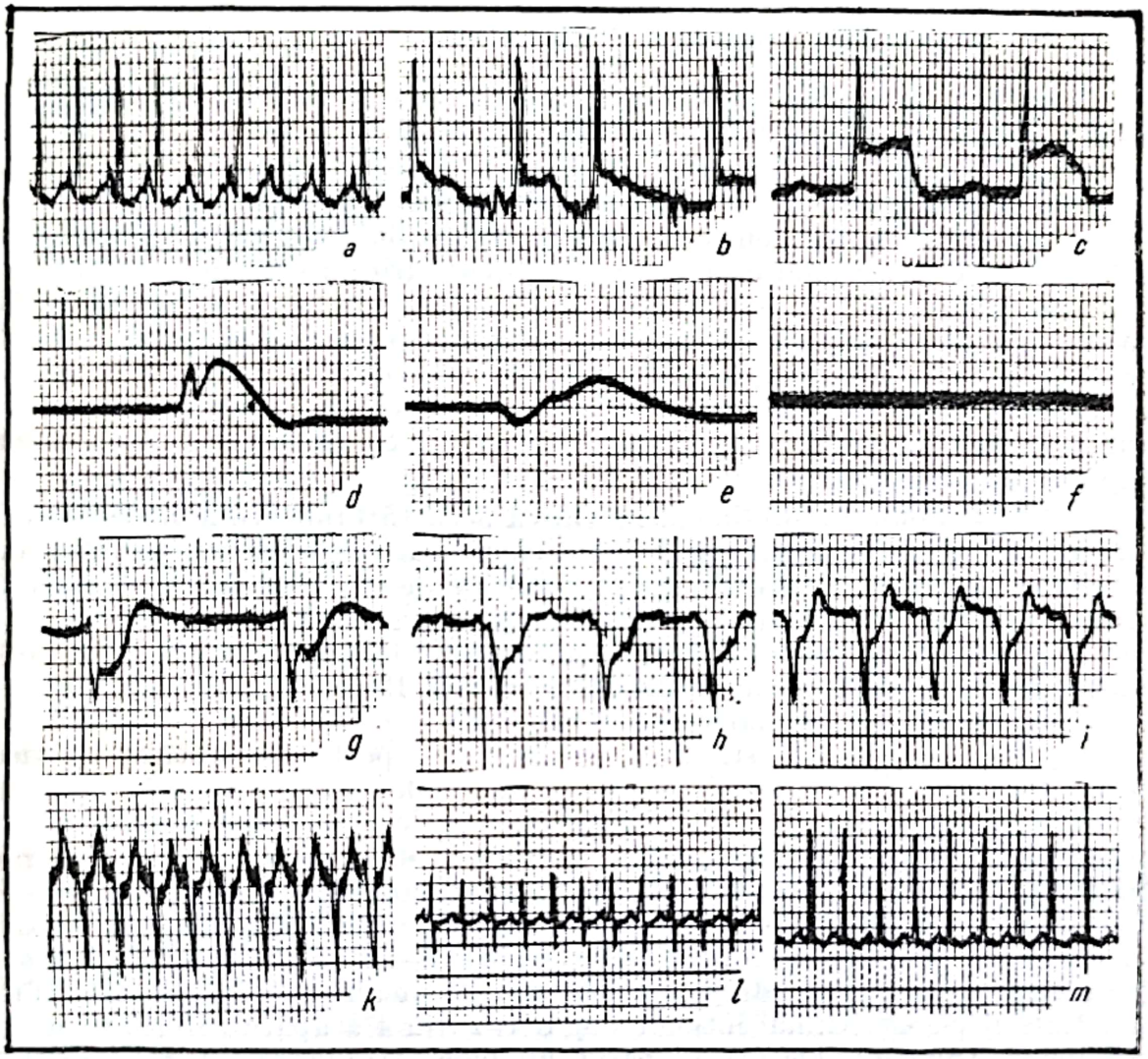


Fig. 3. — Evoluția electrocardiogramei la un copil de 5 ani în timpul operației de corectare a stenozei orificiului pulmonar și a comunicării interventriculare în condiții de stop circulator complet sub protecția hipotermiei profunde.

Derivația II. Amplificare — 1 mV/cm. Viteza de derulare a hîrtiei — 10 mm/s.

a) circulația extracorporeală în normotermie — ritm sinusal (150 contracții pe minut); *b*) răcire (33°C temperatură esofagiană; 32°C temperatură timpanică) — ritm sinusal (70 contracțiipe minut), întrerupt de extrasistole atriale (au apărut modificări ale undelor de repolarizare, *S* — *T* supradenivelat); *c*) răcire (31°C temperatură esofagiană; 29°C temperatură timpanică) — ritm sinusal (50 contracții pe minut), cu alungirea conducerii atrio-ventriculare și accentuarea alterărilor de repolarizare; *d*) răcire (25°C temperatură esofagiană ;21°C temperatură timpanică) — ritm idioventricular regulat (10 contracții pe minut); *e*) răcire (22°C temperatură esofagiană : 20°C temperatură timpanică) — ritm idioventricular (5 contracții pe minut); *f*) răcire (19°C temperatură esofagiană; 17°C temperatură timpanică) — stop cardiac; *g*) încălzire (14°C temperatură esofagiană; 13°C temperatură tipanică)-ritm idioventricular (30 contracții pe minut); *h*) încălzire (16°C temperatură esofagiană; 20°C temperatură timpanică) — ritm sinusal cu bloc atrio-ventriculare-3/1 (atriile 120 contracții pe minut, ventriculii 40 contracții pe minut; tulburări de repolarizare); *i*) încălzire (18°C temperatură esofagiană; 25°C temperatură timpanică) — ritm sinusal (80 contracții pe minut); *j*) încălzire(24°C temperatură esofagiană; 31°C temperatură timpanică) — ritm sinusal (160 contracții pe minut); dispar tulburările de repolarizare; *k*) încălzire (36°C temperatură esofagiană; 36°C temperatură timpanică) — ritm sinusal (160 contracții pe minut). Prin scoaterea firelor de tracțiune, cordul și respectiv axa sa electrică revin la poziția normală; *l*) la sfîrșitul încălzirii, aspectul electro-cardiogramei este aproape identic cu cel de la începutul operației.

Spre diferenţă de cîine, la om aceste contracţii au apărut la sfîrşitul perioadei de stop circulator, cînd temperatura cordului, sub influenţa lămpii scialitice, s-a ridicat la 8—12°C.

C. *În perioada reîncălzirii organismului* :

1) *La animalele de experienţă* ritmicitatea cordului a reapărut aproape imediat după ce sîngele cald a pătruns în coronare. După 3—4 minute de contracţii rapide de tip idioventricular, a apărut fibrilaţia ventriculară (29 animale din 50). La început amploarea contracţiilor a fost mică, ca şi amplitudinea şi frecvenţa undelor electrice (300 contracţii pe minut la 15—16°C). Proporţional cu creşterea temperaturii au crescut, atît puterea de contracţie, cît şi frecvenţa cordului, ajungînd la cifra de 700—750 contracţii pe minut la 33°C, cînd, conform protocolului experimental, cordul se defibrila cu ajutorul curentului electric.

Totdeauna defibrilarea electrică a fost eficientă şi destul de uşoară, dacă se executa peste temperatura de 32°C (în 21 cazuri ritmul regulat a apărut după primul şoc de 250 V).

Însă trebuie să subliniem faptul că această tahiaritmie nu a afectat totdeauna etajul atrial, astfel încît electrocardiograma înregistrată cu electrozi montaţi pe peretele atrial a arătat uneori că atriile se contractă ritmic, pe cînd ventriculii sînt în fibrilaţie (fig. 1, *k*).

La sfîrşitul reîncălzirii organismului, electrocardiograma a fost aproape identică cu cea de la începutul răcirii. Rareori au persistat tulburări ale undelor de repolarizare ($S-T$ şi T).

2) *La om*, în această fază au apărut aspecte electrocardiografice oarecum diferite, faţă de cele întîlnite la animalele de experienţă.

Contracţiile proprii au apărut mai tîrziu (la 5—10 minute de la începutul perfuziei cu sînge cald). Ritmul, la început idioventricular, rar şi neregulat, s-a transformat în ritm regulat nodal şi apoi sinusal, o dată cu creşterea temperaturii şi a frecvenţei peste 40 contracţii pe minut. Tulburările primare de repolarizare (undele $S-T$ şi T) au fost maxime la temperaturile joase, diminuînd paralel cu încălzirea pînă la 22—30°C, cînd au dispărut. Numai într-un singur caz din 4 a apărut fibrilaţia ventriculară. După defibrilare a apărut un bloc atrio-ventricular incomplet ce a persistat pînă la sfîrşitul operaţiei (cazul cu stenoză supraaortică).

Într-un alt caz (comunicarea interatrială) în cursul reîncălzirii s-a înregistrat un bloc complet atrio-ventricular, cu perioade de tahicardie paroxistică atrială pasageră. Această disociere între etajul atrial şi cel ventricular a persistat timp de 40 minute după întreruperea circulaţiei extracorporeale.

În sfîrşit, la bolnavul operat pentru comunicare interventriculară, în timpul reîncălzirii a apărut un bloc complet de ramură dreaptă ce s-a menţinut pînă la sfîrşitul operaţiei.

Menţionăm faptul că experienţele pe cîine nu au relevat apariţia blocului complet atrio-ventricular sau a blocului de ramură a fascicolului lui Hiss, în perioada reîncălzirii organismului.

Scanned with OKEN Scanner

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Activitatea electrică și mecanică a fibrei musculare depinde de factorii neuro-umorali și enzimatici, a căror eficiență este condiționată în mod deosebit de temperatură. În formula clasică a potențialului de membrană valoarea temperaturii are un rol hotărîtor în mărimea și viteza desfășurării reacției energetice. Cu cît temperatura este mai scăzută, cu atît potențialul de membrană este mai mare și cu atît scade viteza schimburilor ionice dintre mediul intra- și extracelular (14).

Se știe că activitatea energetică și, implicit, contracția se declanșează numai cînd se atinge un anumit raport — raportul optim — între concentrația ionilor intracelulari, față de cei extracelulari, ca urmare a transmineralizării.

Ritmicitatea descărcărilor centrilor de comandă, precum și viteza de transmitere a excitației prin sistemul autonom al cordului depinde direct de fenomenul de deplasare a ionilor de K^+ și Na^+. Cu cît temperatura scade, deplasarea ionilor se face mai încet și momentul critic, de eliberare explozivă a energiei, apare mai tardiv. Scăderea temperaturii determină rărirea frecvenței de impulsuri în centrii de comandă și întîrzierea împrăștierii excitației prin sistemul de conducere. Vor fi afectate în primul rînd zonele cu o activitate mai intensă în raport cu timpul. La început scade pînă la abolire activitatea centrului sinusal și apoi a centrului nodal și a celor ventriculari inferiori. Deci, cu cît scade temperatura, cu atît ritmul se rărește și comanda este preluată de un centru inferior, mai rezistent : simultan apare și o alungire a timpului de conducere atrio-ventriculară și intraventriculară. În practică nu putem stabili o relație matematică între temperatură și frecvența contracțiilor cardiace, comanda ritmului fiind influențată și de sistemul neuro-umoral. Precum s-a observat și în cazurile noastre, evoluția activității cardiace a fost mai concordantă cu temperatura cardiacă (la animal) și timpanică (la om), decît cu temperatura esofagiană, care este supusă unor mari variații de la caz la caz.

Este de subliniat faptul că în jurul temperaturilor de 20—30°C apar deseori aritmii atrio-ventriculare prin extrasistole și uneori tahicardii ventriculare, care se transformă în fibrilație ventriculară. Aceste extrasistole, care sînt expresia unei hiperexcitabilități miocardice, coincid cu perioada modificărilor maxime ale undelor de repolarizare. Nu se poate explica acest fenomen, dar probabil că este determinat de un dezechilibru funcțional și metabolic între diverse zone ale cordului, care răspund cu intensități diferite pentru același nivel de temperatură (1). Pe măsură ce scăderea temperaturii se accentuează, aritmiile și chiar fibrilația ventriculară dispar, pe de o parte prin uniformizarea stării de excitabilitate pe tot ventriculul, iar pe de alta prin creșterea considerabilă a perioadei refractare relative și scăderea vitezei de conducere (2), (5), (6).

Sub 6—8°C (temperatură cardiacă) dispare activitatea ritmică autonomă. Totuși fibra miocardică își păstrează posibilitatea de a răspunde la un excitant extern, mai ales la cîine. Dacă perioada de stop

circulator se prelungeşte pînă la o oră, fibra miocardică nu mai răspunde la excitaţii, probabil din cauza anoxiei. Dacă în timpul stopului circulator temperatura cordului se ridică (căldura lămpii scialitice), atunci poate să reapară uneori ritmul autonom.

În perioada de reîncălzire a organismului evoluţia electrocardiogramei urmează în linii mari aceeaşi schemă, cu corectivul că ritmul este mai accelerat şi tulburările de repolarizare sînt mai intense la aceeaşi temperatură în comparaţie cu perioada răcirii.

În cursul unei intervenţii ce decurge în mod normal, la sfîrşitul reîncălzirii electrocardiograma nu trebuie să prezinte modificări faţă de traseul de la începutul răcirii.

Fibrilaţia ventriculară, aşa de des întîlnită în lotul nostru experimental, se poate explica probabil prin perioada lungă de stop circulator (60 minute), în care miocardul a fost în relativă anoxie. Nu se recomandă să se facă defibrilarea decît la nivele termice peste 32°C, cînd conductibilitatea şi excitabilitatea miocardică a revenit la normal (2), (13).

Tulburările de conducere sau de repolarizare care nu se corectează la sfîrşitul intervenţiei, traduc o suferinţă miocardică apărută în urma traumatismului chirurgical sau a unui accident embolic. Blocul complet de ramură dreaptă este frecvent întîlnit după operaţiile de închidere a defectului septal ventricular (17), iar blocul complet atrio-ventricular după suturarea unui defect interatrial jos situat.

Cunoscînd evoluţia obişnuită a electrocardiogramei în timpul unei operaţii sub hipotermie profundă, cu stop circulator de lungă durată, se pot decela din timp alterările datorite manevrelor chirurgicale, care implică luarea unor măsuri speciale de reanimare şi control postoperator.

BIBLIOGRAFIE

1. Abel H., Briske J., Eugelking A., Gartner W. a. Schaefer H., Acta cardiologica, 1958, t. 13, p. 278.
2. Angelakos E. T., Laforet E. G. a. Hegnauer A. H., Amer. J. Physiol., 1957, t. 189, nr. 3, p. 591.
3. Bering E. A., Taren J. A., Mc Murray J. D. a. Bernhard W. F., Surg. Gynec. Obstet., 1956, t. 102, p. 134.
4. Buster C. D., Prevehouse B. C. a. Mc Corkle A. J., Surg. Forum, 1958, t. IX, p. 212.
5. Covino B. G. a. Williams L., Amer. J. Physiol., 1955, t. 181, p. 362.
6. Everton M. S. a. Kittle C. F., Amer. Heart J., 1958, t. 55, nr. 3, p. 415.
7. Fotiade B., *Activitatea electrică a miocardului şi a cortexului cerebral în cursul circulaţiei extracorporeale în normotermie*, acest volum, p. 223.
8. Ionescu L., Ionescu M., Păuşescu E. şi Proinov F., *Aspecte tehnice în circulaţia extracorporeală*, acest volum, p. 97.
9. Ionescu M., Fotiade B., Păuşescu E., Ionescu L. şi Florescu R., *Studiu comparativ al metabolismului organelor centrale şi periferice în hipotermia profundă*, acest volum, p. 319.
10. Kenyon N. M., Litwak R. S., Beck H. J., Slonim R. J., Speak H. C. a. Shibota Y., Surg. Forum, 1959, t. X, p. 507.

Scanned with OKEN Scanner

XXV ELECTROENCEFALOGRAMA ÎN CURSUL OPERAȚIILOR SUB HIPOTERMIE PROFUNDĂ

Bradu Fotiade
George Litarczek
Cristina Ionescu
Lucian Manolache

Urmărirea activității electrice a encefalului în cursul intervențiilor sub hipotermie profundă permite aprecierea stării funcționale a sistemului nervos central în diferitele momente ale intervenției. Electroencefalograma în hipotermia profundă a fost studiată de o serie de autori pe diverse modele experimentale (4), (8), (9), (11). Suda și colaboratori (10) au adus importante contribuții la studiul curenților de acțiune ai neuronului sub influența frigului.

Valoarea practică a controlului electroencefalografic în timpul unei operații constă în posibilitatea decelării primelor semne ale alterărilor cerebrale. Modificările electroencefalografice nu reprezintă însă decît rezultanta globală a acțiunii diverșilor factori (circulatori, respiratori, farmacodinamici, termici) asupra activității cerebrale. Electroencefalograma semnalează apariția alterării funcționale, dar diagnosticul etiologic trebuie construit cu alte mijloace.

Pentru a putea interpreta corect modificările electroencefalografice în acest gen de intervenție, este necesar să se cunoască evoluția obișnuită a traseului electric în hipotermia profundă. În acest scop am urmărit la 30 de cîini electroencefalograma în cursul răcirii pînă la 6°C și al reîncălzirii și am comparat aspectele obținute cu traseele înregistrate la 4 bolnavi în cursul unor operații cu oprirea de lungă durată a circulației sub hipotermie profundă, indusă cu un aparat pompe-oxigenator.

MATERIAL ȘI METODĂ

Electroencefalograma a fost înregistrată continuu pe hîrtie cu un aparat Schwartzer ST_4 într-o derivație occipito-frontală, folosindu-se electrozi-ace.

Pentru anestezie s-a utilizat eterul, care s-a administrat numai prin sonda traheală (5). Nu s-a introdus eter în oxigenator. Înainte de circulația extracorporeală, anestezia a fost destul de profundă — gradul III Faulconer (2) — pentru a se evita reacția la frig.

Scanned with OKEN Scanner

Răcirea pînă la 4—8°C (temperatură esofagiană) s-a făcut cu ajutorul circulației extracorporeale a sîngelui răcit la 1°C (1). Tehnica circulației extracorporeale a fost concepută în așa fel ca să se excludă posibilitatea de apariție a unor factori nocivi ca perfuzia redusă, oxigenarea insuficientă, eliminarea defectuoasă de CO_2 sau presiunea venoasă crescută. Prin excluderea acestor factori trasecle electroencefalografice rămîn sub influența elementelor aduse de anestezie și hipotermie. Din cauza eliminării eterului prin oxigenator, anestezia, la început profundă, s-a superficializat paralel cu scăderea temperaturii. Pînă la temperatura critică sub care sistemul nervos central nu mai reacționează, anestezia a fost însă totdeauna suficientă pentru a nu permite apariția reacției la frig, fapt dovedit de evoluția factorilor hemodinamici (6).

REZULTATE

1) *Înainte de instalarea circulației extracorporeale* curbele electroencefalografice sînt influențate de gradul anesteziei ca și de variațiile de origine circulatorie sau respiratorie în alimentarea cu oxigen a creierului.

a) *La cîine*, traseele sînt caracterizate prin ritmuri de 7—20 c/s cu o amplitudine de 20—30 μV. Apariția unei hipotensiuni, ca și aprofundarea anesteziei sub un anumit prag, determină apariția unor unde mai lente (sub 6 c/s), cu amplitudine redusă (sub 10 μV)

b) *La om*, în această perioadă sub anestezie profundă cu eter, se înregistrează unde lente de 1 c/s, avînd o amplitudine de 400 μV, interferate sau nu cu unde mai rapide (6—10 c/s) de voltaj redus (80μV) (fig. 3, *a*). Uneori la grade foarte profunde de anestezie apar perioade, variabile ca durată, de oprire a activității electrice (fig. 2, *a*).

2) *După instalarea circulației extracorporeale, înainte de începerea răcirii*, aspectul electroencefalogramei este în general asemănător fazei anterioare (anestezie profundă). Dacă în faza precedentă apare o hipotensiune, care generează ritmuri lente și microvoltate, instalarea circulației extracorporeale readuce aspectul curbelor electroencefalografice la acela influențat de narcoză, ca urmare a corectării tulburărilor hemodinamice. Această fază durează relativ puțin, nedepășind de obicei 5—15 minute. Modificările electroencefalografice care apar în momentul canulării atriului drept au fost discutate în altă parte (3).

La om, aspectul din faza precedentă se menține, prezentînd o diminuare a amplitudinei undelor lente (120—260 μV, 1 c/s) cu eventuala apariție a unui ritm interferat, mai rapid (pînă la 10 c/s, 40—80 μV), care traduce superficializarea anesteziei prin eliminarea eterului în oxigenator (fig. 2, *b* și *c*).

3) *Faza de răcire rapidă* se caracterizează atît la animale, cît și la oameni, prin trei perioade, condiționate de temperatură.

a) *La cîine*, prima perioadă este cuprinsă între 36 și 30°[1]) (temperatură esofagiană), iar aspectele electroencefalografice nu diferă de acelea

[1]) La cîine, temperatura creierului a fost cu +1 pînă la +3°C mai ridicată decît cea esofagiană. Nu s-a găsit un raport așa de strîns între temperatura esofagiană și cea timpanică, așa cum s-a găsit la om. În lucrare, pentru cîine am raportat fenomenele la temperatura esofagiană, pentru om la temperatura timpanică.

Scanned with OKEN Scanner

din normotermie. În a doua fază, cuprinsă între 30 și 16°C, ritmul de fond diminuă progresiv în amplitudine, frevența menținîndu-se relativ constantă. Deseori am înregistrat în zona de 30—16°C apariția unor descărcări rapide, cu frecvența de 2—5 c/s și ample, pînă la peste 40 μV (fig. 1, *c* și *d*), care au dispărut odată cu coborîrea temperaturii.

În jurul temperaturii esofagiene de 15—17°C activitatea electrică a creierului încetează (fig. 1, *f*). În această fază se mai pot înregistra mici deflexiuni de 3—4 μV, la intervale de 4—5 s, a căror interpretare este dificilă : ele pot fi datorite atît unor artefacte, cît și activității unor centri inferiori mai rezistenți. Uneori se observă net oscilații sincrone cu pulsațiile aparatului de circulație extracorporeală. În tot timpul opririi circulatorii se menține linia izoelectrică.

b) *La om*, perioada de răcire prezintă de asemenea trei faze ca și la animal. Prima fază este asemănătoare cu aceea din cursul circulației extracorporeale în normotermie (fig. 2, *c* și fig. 3, *c*). A doua fază, care începe în jurul temperaturii esofagiene de 23—33°C (echivalentă unei temperaturi timpanice în jurul a 30°C), se caracterizează prin diminuarea în amplitudine a undelor lente și rapide (fig. 2, *d*). Se suprapun pe acest traseu la unele cazuri unde rapide, ample, izolate, de 200—400 μV, ce apar la intervale de 2—12 secunde. Undele electroencefalografice diminuă progresiv, pentru ca la o temperatură timpanică de 17—18°C activitatea cerebrală să înceteze (fig. 2, *e*). Uneori se pot înregistra în această ultimă perioadă rare descărcări izolate de unde polimorfe cu o amplitudine sub 50 μV (fig. 3, *e*).

4) *Faza de încălzire rapidă* se caracterizează prin următoarele perioade :

a) *La cîine*, pînă la temperatura esofagiană de 30—33°C, traseele nu oglindesc o activitate electrică sesizabilă a creierului.

Începînd de aici apar de obicei unde de 6—10 c/s cu o amplitudine redusă (3—5 μV) (fig. 1, *g*). În acest moment pupila, care era puternic midriatică, arată o tendință netă spre mioză. Cu creșterea temperaturii undele electroencefalografice devin ceva mai ample (6—8 μV), de aceeași frecvență. Uneori se intercalează și unde mai lente (1—2 c/s) de 10μV (fig. 1, *h*.).

b) *La om*, primele semne electroencefalografice apar în jurul temperaturii timpanice de 20—21°C (temperatură esofagiană de 15—30°C). De obicei apare un ritm combinat de unde rapide (10—12 c/s) cu amplitudine de 20—30 μV, interferate cu unde lente (0,5 — 2 c/s) de 120—140 μV (fig. 2, *f*), undele lente tinzînd să dispară (sînt înlocuite treptat de un traseu asemănător electroencefalogramei din starea de veghe cu ritm alfa tipic, întrerupt de unde mai puțin ample și mai rapide) (fig. 2, *g* și *h*) Acest traseu poate fi alterat de eventuale cauze perturbante ca hipotensiunea, edemul cerebral etc., care produc o predominanță a ritmurilor lente și o întîrziere în apariția ritmurilor rapide. În cazurile mai severe însăși revenirea activității electrice a creierului se face cu întîrziere (temperatură timpanică de 31°C) (fig. 3).

Scanned with OKEN Scanner

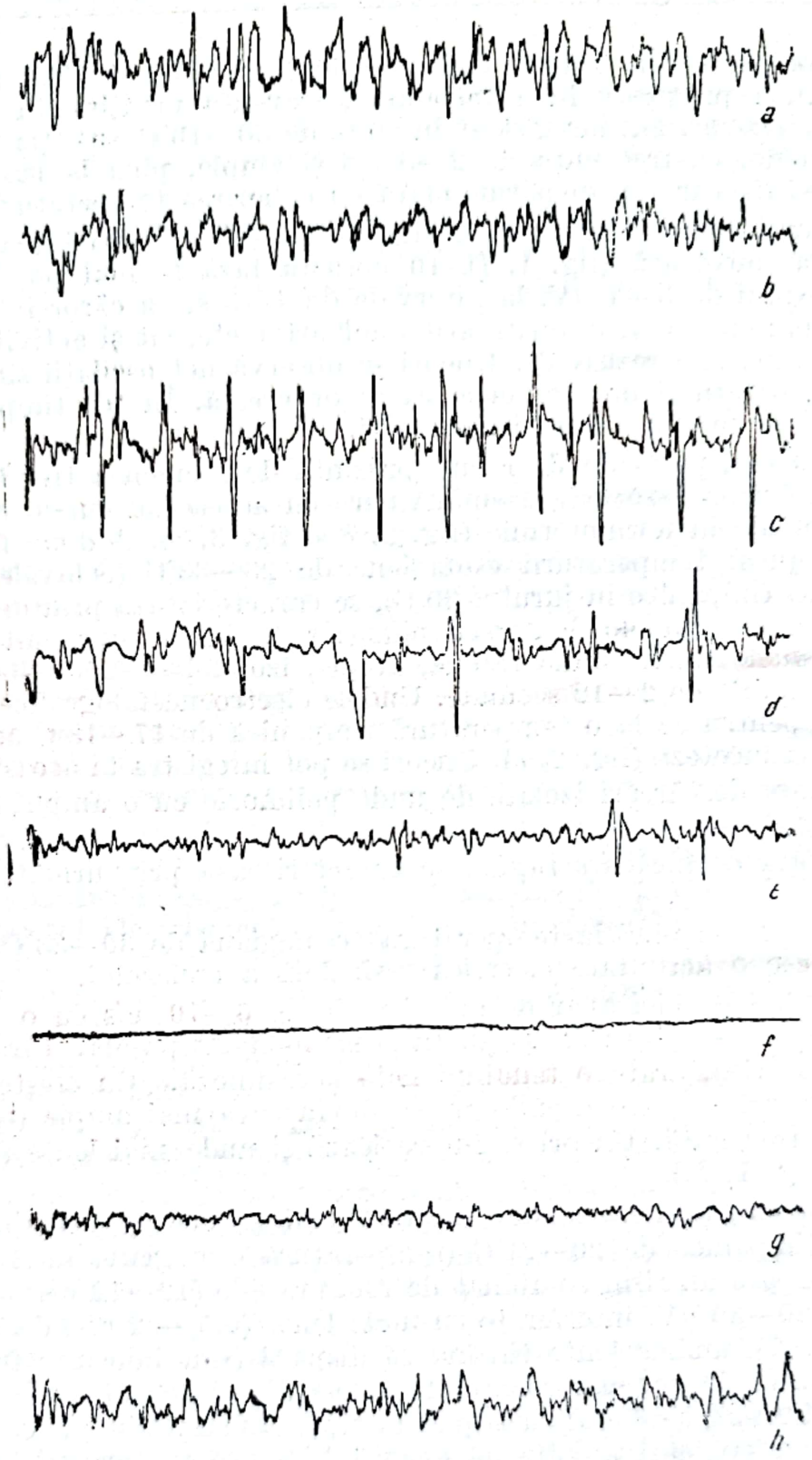


Fig. 1. — EEG la cîine în derivaţie fronto-occipitală. Amplificarea 20 μV/cm. Viteza 7 mm/s. Toate înscrierile s-au făcut în timpul circulaţiei extracorporeale. Temperatura esofagiană:

a) normotermie; *b*) răcire 29°C; *c*) 26°C; *d*) 20°C; *e*) 16°C; *f*) stop circulator; *g*) la reîncălzire, 32°C; *h*) sfîrşitul reîncălzirii, 36°C.

Scanned with OKEN Scanner

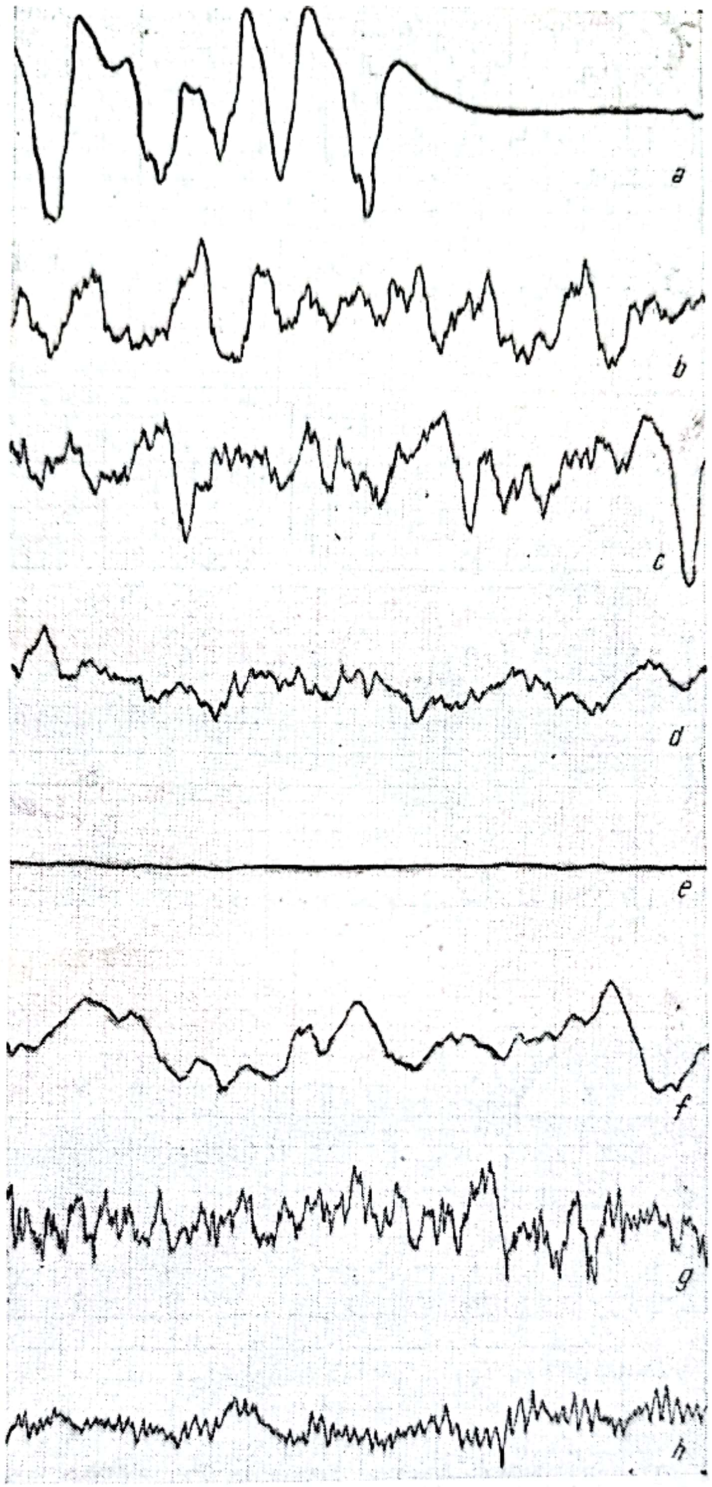


Fig. 2. — EEG în timpul operației pentru cura radicală a tetradei Fallot. Amplificarea la *a* — *e* și *h* 200 μV/cm; la *f* și *g* 100 μV/cm. Viteza 10 mm/s. Temperatura timpanică :

a) înainte de CEC ; *b*) CEC în normotermie ; *c*) 33°C ; *d*) 23°C ; *e*) 18°C ; *f*) reîncălzire, 20°C ; *g*) 28°C ; *h*) 36°C.

Scanned with OKEN Scanner

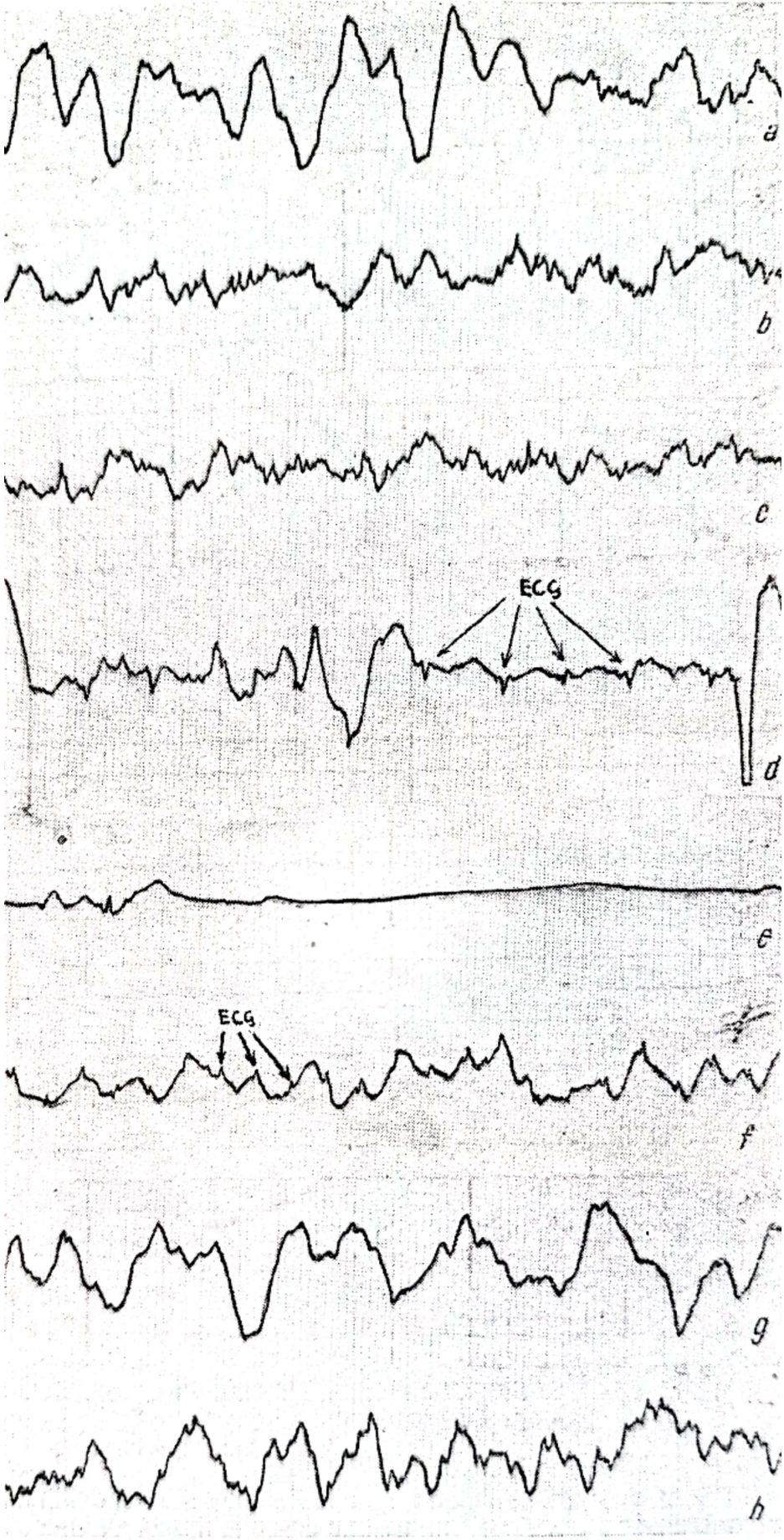


Fig. 3.— EEG în timpul operației de închidere a defectului septal ventricular. Amplificarea în *a* — *c* și *f* — *h* 200 μV/cm; în *d* și *e* 100 μV/cm. Viteza 10 mm/s. Temperatura timpanică: *a*) înainte de CEC; *b*) CEC în normotermie; *c*) răcire, 32°C; *d*) 30°C; *e*) 17°C; *f*) reîncălzire 31°C; *g*) 36°C; *h*) 2 ore după CEC.

Scanned with OKEN Scanner

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Urmărirea electroencefalogramei la bolnavii operați sub hipotermie profundă s-a arătat de un real folos, pentru că, mai ales în perioada premergătoare instalării circulației extracorporeale, permite o urmărire corectă a gradului de anestezie.

În cursul instalării circulației extracorporeale în normotermie nu apar de obicei modificări importante. Aceste aspecte și cauzele even-

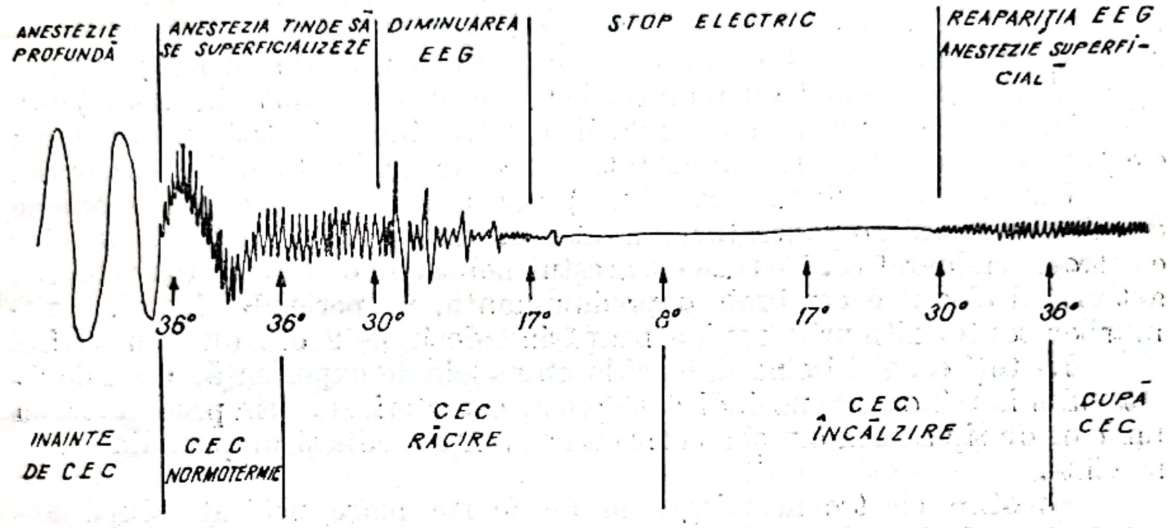


Fig. 4. — Schema modificărilor electroencefalografice în hipotermie profundă cu circulație extracorporeală (explicația în text).

tuale de variație au fost descrise în altă parte (3). Influența frigului asupra electroencefalogramei nu este evidentă pînă la 30°C, fapt arătat și de Negovski (8). De abia în jurul și sub temperatura timpanică de 30°C apare o diminuare progresivă a undelor de fond lente și rapide (4), (8), (9), (11), care dispare în cazurile noastre în jurul temperaturii de17°C. Thomas notează această dispariție la aproximativ 20—22°C (temperatură rectală) (11), iar Suda la 18—20°C (temperatură esofagiană) (10). Foarte interesante sînt constatările ultimului autor asupra curenților de acțiune ai celulei nervoase sub influența frigului. Autorul descrie două faze. Prima dintre ele (de la 35 la 25°C) este perioada hiperreactivă, în care curentul de acțiune al neuronului crește în durată, iar undele electroencefalografice înregistrează o creștere corespunzătoare în amplitudine și durată. În această fază neuronul răspunde cu o intensitate mai mare la excitații, producîndu-se simultan și o scădere a specificității de răspuns a arcului reflex (răspuns puternic și difuz). A doua fază (sub 25°C) este faza de depresiune, în care undele electroencefalografice, ca și curenții de acțiune celulari, diminuă rapid în amplitudine pînă la 18°C, ca sub temperatura de 15°C să sisteze orice activitate electrică.

Deseori în cazurile noastre au apărut descărcări rapide și ample între 30 și 17°C. Nu avem o explicație a acestui fenomen, dar credem că ține de rapiditatea și tehnica răcirii cu sînge rece, metodă de hipotermie diferită de cea a autorilor citați mai sus (fig. 4).

Scanned with OKEN Scanner

Valoarea clinică a electroencefalogramei în perioada de răcire pare a fi destul de relativă, cu excepţia momentului opririi complete a activităţii electrice. Sîntem de părere că nu este bine ca oprirea circulaţiei extracorporeale să se facă înainte de acest moment, întrucît absenţa undelor electroencefalografice corespunde cu o activitate metabolică cerebrală minimă.

În cursul reîncălzirii organismului, atît experimental, cît şi clinic, activitatea electrică cerebrală apare la o temperatură mult mai ridicată decît aceea la care s-a oprit activitatea în cursul răcirii. Acest fapt este în prezent greu de explicat (11). Este posibil ca el să traducă un grad variabil de suferinţă metabolică a creierului în urma opririi de lungă durată a circulaţiei (la animal 60 minute, iar la om 30 minute în medie) (6).

Bănuim existenţa unei relaţii directe între întîrzierea apariţiei electroencefalogramei şi intensitatea alterărilor metabolice cerebrale.

Unul din cazurile noastre (fig. 3), care a prezentat şi clinic fenomene de edem cerebral postoperator, a avut o întîrziere netă în apariţia undelor electroencefalografice. Pe traseele acestui bolnav se observă după reluarea activităţii electrice cerebrale o predominanţă, pe perioadă lungă, a ritmurilor lente, ritmurile rapide neapărînd decît la 2 ore după încălzire.

La toţi ceilalţi bolnavi, ca şi la animalele de experienţă, morfologia traseului la reîncălzire ne indică trezirea, caracterizată prin predominanţa undelor de tip alfa la om şi a celor cu frecvenţă medie şi amplitudine mică la cîine.

Socotim electroencefalograma de foarte mare utilitate după by-pass-ul cardio-pulmonar total, ea reflectînd modul în care creierul a suportat oprirea circulaţiei, ca şi eventualele episoade de deficit circulator sau respirator, ce pot apare din diverse cauze.

Subliniem că toate aceste date s-au cules în condiţii de anestezie profundă cu eter în faza de răcire şi mult superficializată în faza de încălzire.

BIBLIOGRAFIE

1. FAULCONER A., Anesthesiol, 1952, t. 13, nr. 3, p. 361.
2. FOTIADE B., *Activitatea electrică a miocardului şi a cortexului cerebral în cursul circulaţiei extracorporeale în normotermie*, acest volum, p. 223.
3. IONESCU L., IONESCU M., PĂUŞESCU E. şi PROINOV F., *Aspecte tehnice în circulaţia extracorporeală*, acest volum, p. 97.
4. KOELLA W. P. a. BELLIN M. M., Arch. Intern. Physiol., 1954, t. 62, p. 363.
5. LITARCZEK G., PAPAHAGI A., PĂUŞESCU E. şi SCHNEIDER V., *Probleme de anestezie şi echilibru anion-cation în hipotermie profundă*, acest volum, p. 257.
6. MARINESCU V., FOTIADE B., IONESCU M. şi DOICESCU R., *Consideraţii asupra modificărilor hemodinamice în circulaţia extracorporeală cu hipotermie profundă*, acest volum, p. 277.
7. MARTIN J. T., FAULCONER A. a. BICKFORD R. S., Anesthesiol, 1959, t. 20, nr. 31, p. 359
8. NEGOVSKI V. A., GUREVICI A. M. i SOLOBEVA V. J., Patol. Fiziol. Eksperim., 1959, t. 4, nr. 5, p. 73.
9. ROSNOFF H. L. a. HOLDAY D. A., Amer. J. Physiol., 1954, t. 173, p. 85.
10. SUDA I., KOZUMI K. a. MC BROOKS CH. C., Amer. J. Physiol., 1957, t. 189, nr. 2, p. 373.
11. THOMAS L. M., GURDJIAN E. S. a. WEBSTER J. E., Surg. Forum., 1958, t. IX, p. 711.

Scanned with OKEN Scanner

XXVI UNELE ASPECTE HISTOLOGICE DUPĂ STOP CIRCULATOR COMPLET DE LUNGĂ DURATĂ ÎN HIPOTERMIA PROFUNDĂ

Stela Cărnaru

În literatură există foarte puține studii morfologice sistematice pe material rezultat din cercetările experimentale referitoare la stopul circulator în hipotermie. În unele publicații se redau foarte sumare date asupra aspectelor morfopatologice, uneori fără precizarea corespondențelor cito-histologice și cel mai adesea fără încercări de sistematizare și interpretare morfofiziologică.

Pentru hipotermia prin răcire periferică, datele sînt ceva mai bine precizate (7), (4), dar ele nu sînt încurajatoare. S-au descris, astfel, leziuni cerebrale și leziuni miocardice de tip anoxic — și unele și altele cu sechele grave în caz de supraviețuire —, hemoragii endocardice extensive, leziuni alterative hepatice, congestii viscerale importante.

Asupra aspectelor morfologice din hipotermia obținută prin perfuzie cu pompe-oxigenator (20—15—10°C), există numai date sumare în publicațiile recente. Din aceste date reiese că apar în proporție mică leziuni grave ale sistemului nervos, capabile să determine moartea sau să producă tulburări neurologice persistente și că nu se produc leziuni cardiace cu expresie clinică sau de asemenea gravitate încît să determine moartea (3), (6). S-au descris leziuni pulmonare de tipul hemoragiilor interstițiale și alveolare sau de tipul edemului pulmonar (6), precizîndu-se că ele apar atunci cînd există hiperpresiune în atriul stîng (5). S-au studiat cantitativ leziunile de origine anoxică-hipotermică ale celulelor Purkinje din cerebel (2). Amintim, dintre metodele morfofiziologice de cercetare, că date interesante în legătură cu „bariera sanguină cerebrală" au fost obținute prin tehnica cu fluoresceină și că încă mai promițătoare sînt studiile cu compuși marcați (3).

Avînd în vedere lipsa unor cercetări morfologice sistematice, complete și complexe, asupra organismului supus hipotermiei și stopului circulator, observațiile noastre în acest domeniu pot fi utile, cu atît mai mult cu cît ele privesc hipotermia de 8°C (temperatură esofagiană), care nu a fost utilizată în experimentele citate.

Scanned with OKEN Scanner

MATERIAL ŞI METODĂ

Examenele morfologice macro- şi microscopice s-au efectuat la 25 de cîini supuşi hipotermiei profunde (8°C, temperatură esofagiană) şi unui stop circulator de 45—60 de minute.

La toate animalele s-au prelevat, la sfîrşitul experimentului, după terminarea reîncălzirii : sistemul nervos central (cortex, nucleii cenuşii de la bază, protuberanţă, bulb, cerebel), inima (fragmente din peretele ventriculului stîng, al ventriculului drept, din septul interventricular), fragmente de plămîn, rinichi, ficat, glande suprarenale.

La 5 din aceste animale s-au prelevat fragmente de creier la sfîrşitul răcirii (din emisfera cerebrală care a folosit la studiul respiraţiei celulare — metoda Warburg) şi la sfîrşitul perioadei de stop circulator, pentru comparare.

La 6 cîini s-au făcut — pentru studiu comparativ — biopsii repetate din miocard şi din rinichi (biopunctură renală) : 1) înainte de canularea venelor cave, 2) la sfîrşitul răcirii, 3) la sfîrşitul perioadei de stop circulator, înainte de începerea reîncălzirii şi 4) la sfîrşitul reîncălzirii.

Fixarea fragmentelor s-a făcut adecvat diverselor tehnici de colorare pe care ni le-am propus (alcool-formol, alcool absolut, formol, acetonă şi alcool 95% la rece). S-au făcut colorăţiile : hematoxilină-eozină, Van Gieson, Sudan III, carmin Best, Hotschkiss-McManus, impregnare argentică Gömöri; hematoxilină Heidenheim pentru miofibrile, albastru de toluidină pentru corpusculi Nissl, reacţiile pentru fosfataze alcaline şi acide.

Am efectuat aceleaşi cercetări la o serie de animale martor : cîini sacrificaţi în cursul unei narcoze de tipul celei utilizate în experimentul complex cu răcire şi stop circulator.

REZULTATE

În această etapă de studiu accentul a fost pus pe aspectele morfologice pe care le prezintă — în hipotermia profundă şi stopul circulator de lungă durată — sistemul nevos şi miocardul, care suferă cel mai mult şi cu consecinţele cele mai grave în cazul stopului circulator la temperaturi „moderat" scăzute.

a) *Sistemul nervos central.* Examenul macroscopic a arătat la 3 din cîini hemoragii subarahnoidiene difuze pe convexitatea emisferelor cerebrale, a căror cauză nu a putut fi precizată ; în ţesutul nervos corespunzător nu am găsit decît hiperemie moderată, fără alte modificări patologice remarcabile. La restul cîinilor aspectele morfologice au fost sensibil asemănătoare între ele şi asemănătoare cu cele de la animalele martor.

Nu am găsit la nici unul alterări vasculare în sensul distensiei exagerate sau extravazării sanguine. Nu am observat edem pericelular şi interstiţial şi considerăm că lărgirea moderată a spaţiilor perivasculare reprezintă un artefact de tehnică (retracţie datorită fixării în alcool-formol) (fig. 1).

Coloraţia Nissl nu a arătat modificări ale tigroidului de tipul celor caracteristice pentru anoxie (hipercromazie) decît la unele animale şi atunci numai în celule rare, izolate, din straturile mijlocii ale cortexului (fig. 2). Nici reacţia pentru fosfataze acide nu a arătat creşterea marcată a activităţii fosfatazice în celulele neuronale, modificare considerată ca

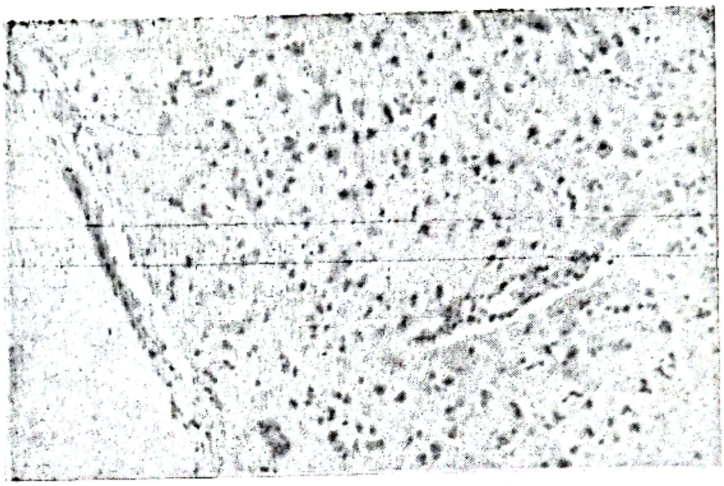


Fig. 1. — Aspect de ansamblu al cortexului cerebral la sfîrşitul experimentului (col. hematoxilină-eozină).

Fig. 2. — Neuroni corticali în coloraţia Nissl; corpul tigroid cu aspect normal; în stînga un neuron tahicromatic.

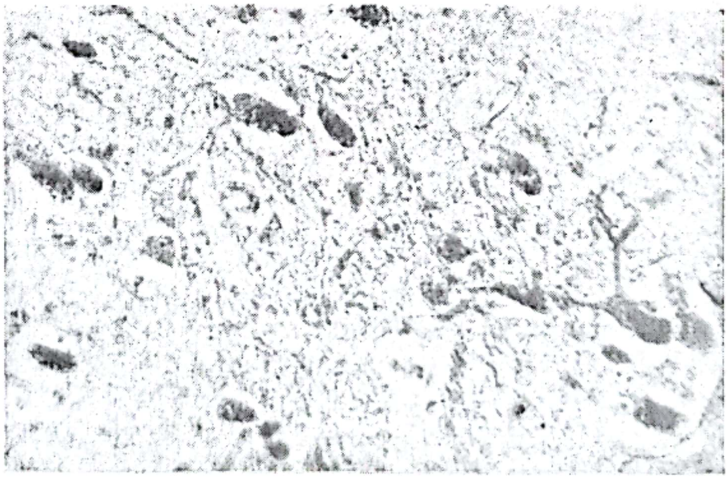
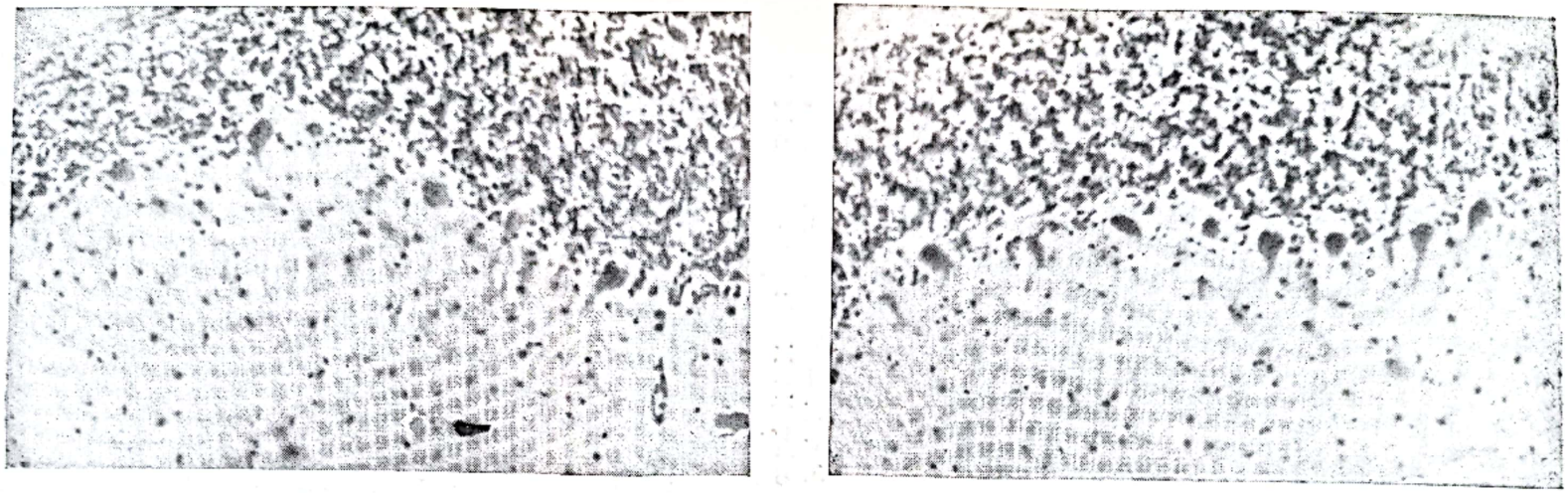


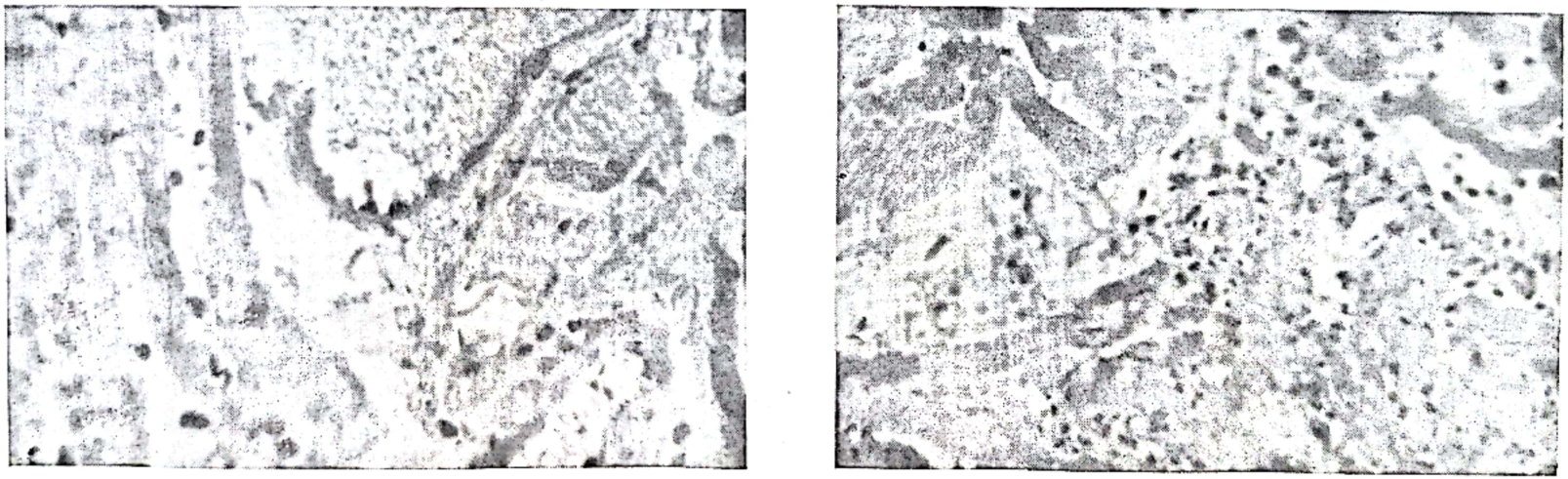
Fig. 3. — Neuronii corticali în reacţia pentru fosfataze acide; aspect normal, cu reacţie intensă în nuclei, netă, dar nu exagerată în citoplasmă, absentă în prelungiri.

Scanned with OKEN Scanner



A B

Fig. 4. — Diminuarea numerică a celulelor Purkinje din cerebel după stop circulator în hipotermie profundă (A) faţă de martor (B) (col. hematoxilină-eozină).

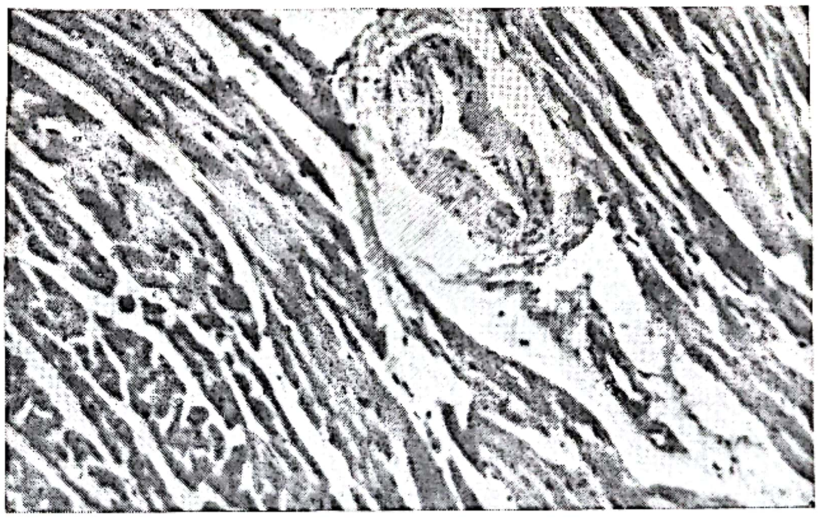


A B

Fig. 5. — Aspectul miocardului (A şi B) la unul din rarii cîini la care au apărut zone de sufuziuni hemoragice interstiţiale, pe alocuri prezentînd şi infiltraţii leucocitare.

Scanned with OKEN Scanner

A



B

Fig. 6. — Aspectul miocardului (A şi B) la sfîrşitul stopului circulator şi după reîncălzire : uşoară destindere a interstiţiilor mari şi moderată dilatare a venulelor ; nu se găsesc hemoragii, nici alterări ale miofibrelor.

Scanned with OKEN Scanner

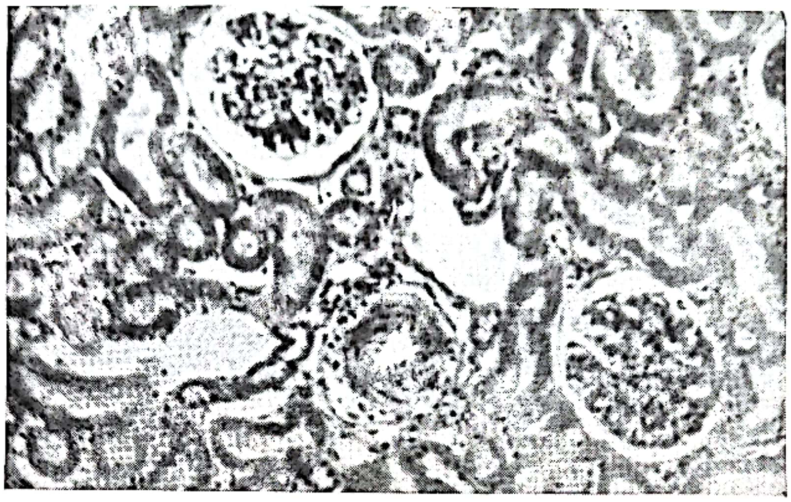


Fig. 7. — Rinichiul nu prezintă modificări față de normal.

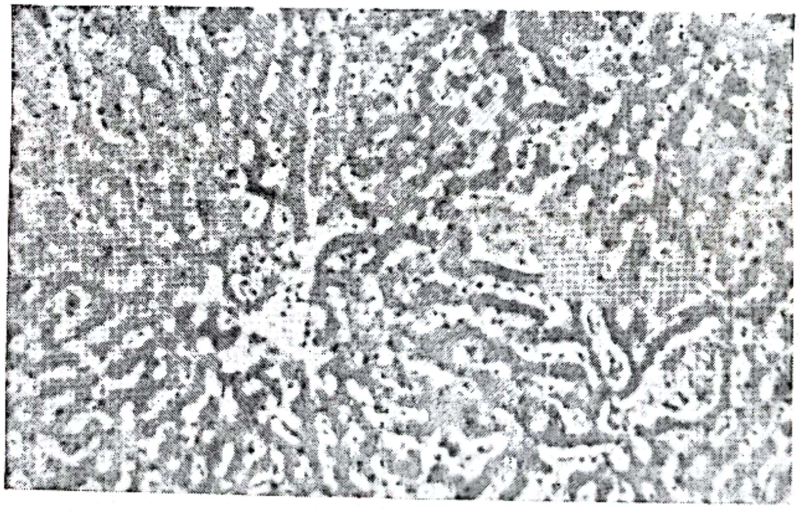


Fig. 8. — Ficat fără modificări de ordin circulator și alterativ hepatoepitelial.

Scanned with OKEN Scanner

un semn de reacție la hipoxie, mai sensibil decît modificarea corpusculilor Nissl (1). La cîinii la care s-a cercetat comparativ activitatea fosfatazei acide în creier, înainte și la sfîrșitul stopului circulator, s-a observat o reacție mai slabă la sfîrșitul perioadei de întrerupere a circulației (fig. 3): dat fiind numărul redus al acestor animale și lipsa altor fapte corelative considerăm că nu putem încă discuta semnificația unor astfel de aspecte.

Sesizați de unele relatări recente din literatură (2) care indică anomaliile celulelor Purkinje din cerebel ca reprezentînd testul cel mai precoce de suferință a sistemului nervos central în hipotermie, am cercetat și noi aceste aspecte. Spre deosebire de ceea ce s-a găsit în cazul hipotermiei de 17°C (7 celule Purkinje pe un cîmp microscopic, în loc de 20 cîte s-au găsit la cîinii martori), la cîinii din experimentul nostru diminuarea numerică a celulelor Purkinje a apărut inconstantă (în diverse cîmpuri microscopice) și, oricum, mai mică decît în experiențele autorilor citați (fig. 4).

b) *Miocardul.* La puține animale au apărut, în timpul reîncălzirii, puncte hemoragice subepicardice; numai la 2 cîini acestea au fost abundente și însoțite de hemoragii mici în miocardul subiacent. Microscopic, aceste hemoragii apar ca urmarea unei eritrodiapedeze, cu infiltrație hemoragică între miofibrele din jur, pe alocuri cu alterarea cîtorva fibre miocardice și apariția unei infiltrații cu granulocite neutrofile în focarul respectiv (fig. 5).

La toți ceilalți cîini, cînd examenul histologic a fost efectuat pe materialul prelevat după terminarea reîncălzirii, nu am găsit modificări în comparație cu animalele martor.

Comparînd aspectele din diversele etape ale experimentului, pe materialul de biopsie miocardică, s-a găsit, atît la sfîrșitul răcirii — înainte de stopul circulator — cît și la sfîrșitul stopului, o lărgire a interstițiilor mari ale miocardului (probabil, transvazare de serozitate nealbuminoasă) și o dilatare moderată a venulelor și capilarelor mari (fig. 6).

Colorațiile (tricromice, hematoxilină — eozină, hematoxilină Heidenhain) făcute pe secțiuni din diverse regiuni ale inimii prelevate la sfîrșitul experimentului, nu au pus în evidență alterări miofibrilare de tipul celor descrise în hipotermia moderată (25—20°C) prin răcire periferică (8), adică necroză miofibrilară în focare, cu hialinizarea citoplasmei și picnoză nucleară și cu reacție celulară precoce. Nu am găsit în nici unul din cazuri încărcare grasă a miofibrelor.

Colorațiile pentru glicogen nu au pus în evidență diferențe remarcabile față de martori și nici în diversele etape ale experimentului. Alte tehnici de histochimie (fosfataze alcaline) au fost aplicate la un număr prea mic de animale, pentru ca rezultatele lor să poată fi discutate.

c) În *rinichi* nu am găsit deosebiri constante și remarcabile de calibru și umplere cu sînge a capilarelor glomerulare și interstițiale, venulelor și arteriolelor în diversele etape ale experimentului. La sfîrșitul perioadei de reîncălzire apare hiperemie în toate sectoarele circulației intrarenale, hiperemie în comparație cu celelalte etape și în comparație cu aspectul de la martori. La nici un cîine nu am observat leziuni glomerulare, hemoragii interstițiale sau leziuni alterative ale epiteliilor tubulare (fig. 7).

Scanned with OKEN Scanner

Reacția pentru fosfataze alcaline, efectuată pe o parte din material, nu ne-a arătat modificări semnificative de la o etapă la alta și în comparație cu animalele martor.

d) *Ficatul* (examene histologice efectuate pe material prelevat la sfîrșitul experimentului) nu a arătat modificări hemodinamice însemnate și nici leziuni alterative hepatoepiteliale (fig. 8). Colorațiile pentru lipoizi au arătat la unele animale din experiment — ca de altfel și la unii din martori — o foarte discretă încărcare grasă a unor celule izolate. Colorațiile pentru glicogen au arătat conținut glicogenic abundent și omogen la martori; la majoritatea animalelor din experiment conținutul glicogenic a apărut diminuat în ariile periportale ale lobulilor hepatici.

e) În *glandele suprarenale* nu s-au pus în evidență modificări patologice cu colorațiile uzuale și cu cele pentru lipoizi.

f) În *plămîni* — exceptînd cazurile la care au survenit deficiențe tehnice — nu am găsit aspecte de atelectazie extensivă, hemoragii sau edem.

Nu am găsit nici o dată ascită, sau congestie viscerală de intensitate foarte mare, descrise în alte studii.

CONCLUZII

Din sinteza observațiilor noastre morfologice asupra animalelor supuse unui stop circulator total de lungă durată în stare de hipotermie profundă și din compararea lor cu ceea ce se știe asupra morfopatologiei din hipotermia moderată reiese că, în cazul hipotermiei profunde, tulburările cu traducere morfologică (leziunile) sînt, cantitativ și calitativ, incomparabil mai reduse sau cu totul absente.

În sistemul nervos central se găsesc numai la unele animale — și în proporție foarte redusă — modificări de tip anoxic ale celulelor neuronale din cortex (considerate ca fiind cele mai sensibile la anoxie), iar în cerebel diminuarea numerică a celulelor Purkinje (considerate drept cele mai sensibile la refrigerare) este inconstantă în diversele cîmpuri microscopice și, în general, puțin importantă.

În miocard lipsesc de asemenea leziunile de tip anoxic descrise în hipotermia moderată și leziunile vasculare (capilare și venule). Sufuziunile hemoragice consecutive hipotermiei profunde, care au fost observate în rare cazuri la nivelul meningelor moi, epicardului sau miocardului, sînt probabil, legate de eventuale defecțiuni tehnice în mersul experimentului sau de un factor particular de reactivitate individuală.

În alte organe nu s-au găsit leziuni apreciabile cu metodele morfologice uzuale.

Din aspectele histochimice și modificările lor în cadrul hipotermiei profunde și în stopul circulator de lungă durată am studiat numai o parte și în legătură, mai ales, cu problemele mari care erau în studiu în această etapă; nu am găsit, în aceste condiții, leziuni grave, eventual ireversibile. Unele din aspectele observate cu această ocazie și altele, ce vor fi abordate cu metode și tehnici adecvate, reprezintă teme de lucru pentru o următoare etapă.

Scanned with OKEN Scanner

XXVII ÎNDREPTAR TEHNIC PRIVIND NOMENCLATURA ŞI DEFINIŢIILE UTILIZATE ÎN PRACTICA PERFUZIILOR ARTIFICIALE

Marian Ionescu
Cristina Ionescu

Pentru înţelegerea unor fenomene ce au primit în ultima vreme denumiri foarte variate şi în scopul încercării unei standardizări a terminologiei, pentru o unificare, cel puţin a unor denumiri mai des utilizate, am întocmit acest îndreptar tehnic.

Datele acestui îndreptar nu trebuie considerate nici complete, nici definitive, ci numai un început de stabilire a unui limbaj comun în acest nou domeniu al medicinii. Considerăm că prezentarea, interpretarea şi înţelegerea publicaţiilor de specialitate se va face mult mai uşor, dacă se respectă o terminologie unitară şi precisă.

1. „*Circulaţie extracorporeală*" (prescurtat CEC) este un termen general folosit pentru orice sistem de circulaţie lichidiană (sînge, plasmă, „soluţii fiziologice" etc.), în afara organismului şi este sinonim cu perfuzia artificială (totală, parţială, regională etc.).

2. „*By-pass cardio-pulmonar*" sau excluderea inimii şi a plămînilor din circulaţie desemnează condiţia utilizării unui aparat compus dintr-o inimă şi un plămîn artificial pentru suplinirea funcţiilor cardio-respiratorii.

Excluderea inimii şi a plămînilor din circulaţie poate fi parţială atunci cînd numai o parte din sîngele circulant este preluată de aparatul inimă-plămîn artificial, restul sîngelui trecînd pe drumul fiziologic — pompă cardiacă şi plămîni.

Excluderea cordului şi a plămînilor din circulaţie este totală atunci cînd tot sîngele ce reprezintă întoarcerea venoasă la inimă (prin venele cave), în afară de sîngele venos coronar şi bronşic, trece prin aparatul pompe-oxigenator (inimă-plămîn artificial).

Astfel *by-pass-ul cardio-pulmonar* poate fi : — parţial (cave neclampate) — total (cave clampate pe canulele de aspiraţie).

3. „*By-pass cardiac*" sau excluderea numai a cordului din circulaţie sau cvadrupla canulare este condiţia perfuziei artificiale în care inima este parţial exclusă din circulaţie, plămînii efectuînd însă integral funcţia

de hematoză. Excluderea cordului poate fi numai pentru cavităţile stîngi (fig. 1) sau drepte (fig. 2) sau numai pentru atriul drept.

4. „*Circulaţia asistată*" este termenul care desemnează perfuzia artificială ce are ca scop să suporte în parte o circulaţie ineficientă. Acest

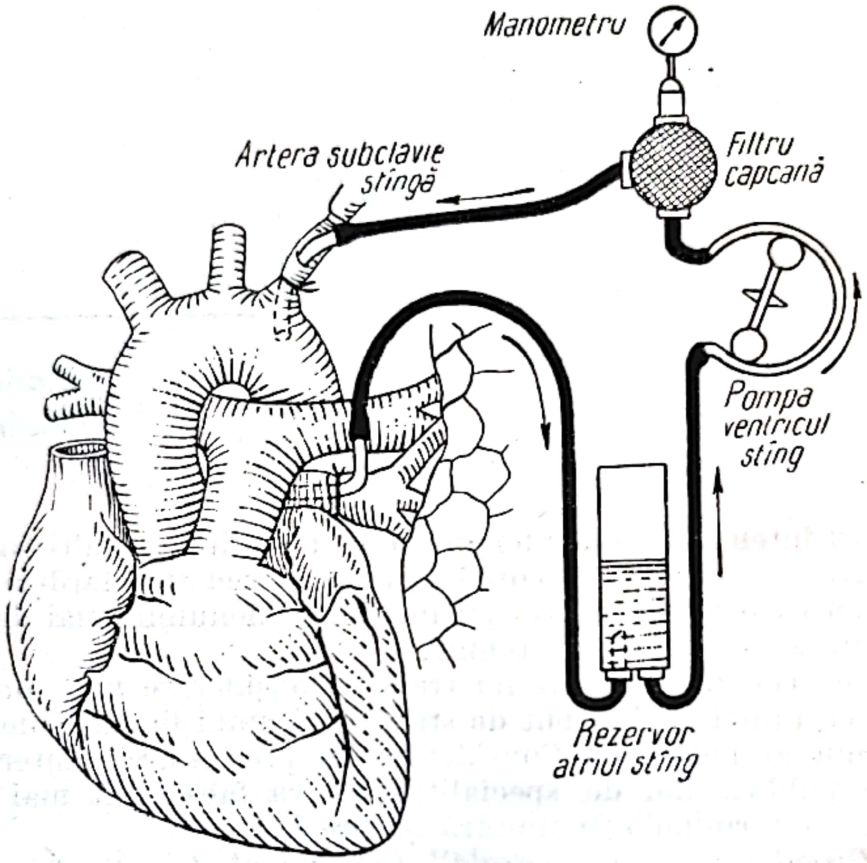


Fig. 1. — Perfuzie artificială cu excluderea numai a ventriculului stîng (circulaţie extracorporeală parţială).

scop, pe de o parte, şi maniera de a canula vasele numai la periferie, pe de altă parte, diferenţiază circulaţia asistată de celelalte moduri de perfuzare artificială a organismului.

a) *Circulaţia asistată prin suportul artificial şi sincronizat al ventriculului stîng* este condiţia de aspiraţie a sîngelui arterial în timpul sistolei ventriculare şi reinjectarea lui sub presiune în timpul diastolei cu ajutorul unei pompe. Sincronizarea se face cu electrocardiograful sau cu generatorul artificial de impulsuri cardiace, după caz (fig. 3).

b) *Şuntarea veno-arterială* este manevra mai simplă de aspiraţie a sîngelui venos şi reinjectarea acestuia în arborele arterial, pentru a reduce întoarcerea venoasă la inimă (fig. 4).

5. „*Circulaţia încrucişată*" utilizează pompa cardiacă şi cîmpul de hematoză al unui donator pentru by-pass-ul cardio-pulmonar al receptorului (pacientul). Trecerea masei sanguine de la donator la receptor şi de la receptor la donator se face printr-o circulaţie extracorporeală ce foloseşte numai un sistem de 2 pompe şi tubulatura adecvată.

Scanned with OKEN Scanner

6. „*Stopul cardiac electiv*" este o denumire mai simplă a „cardioplegiei artificiale" sau a „asistolei cardiace induse" şi reprezintă condiţia suspendării temporare a activităţii contractile a cordului ce se poate realiza prin diferite metode tehnice :

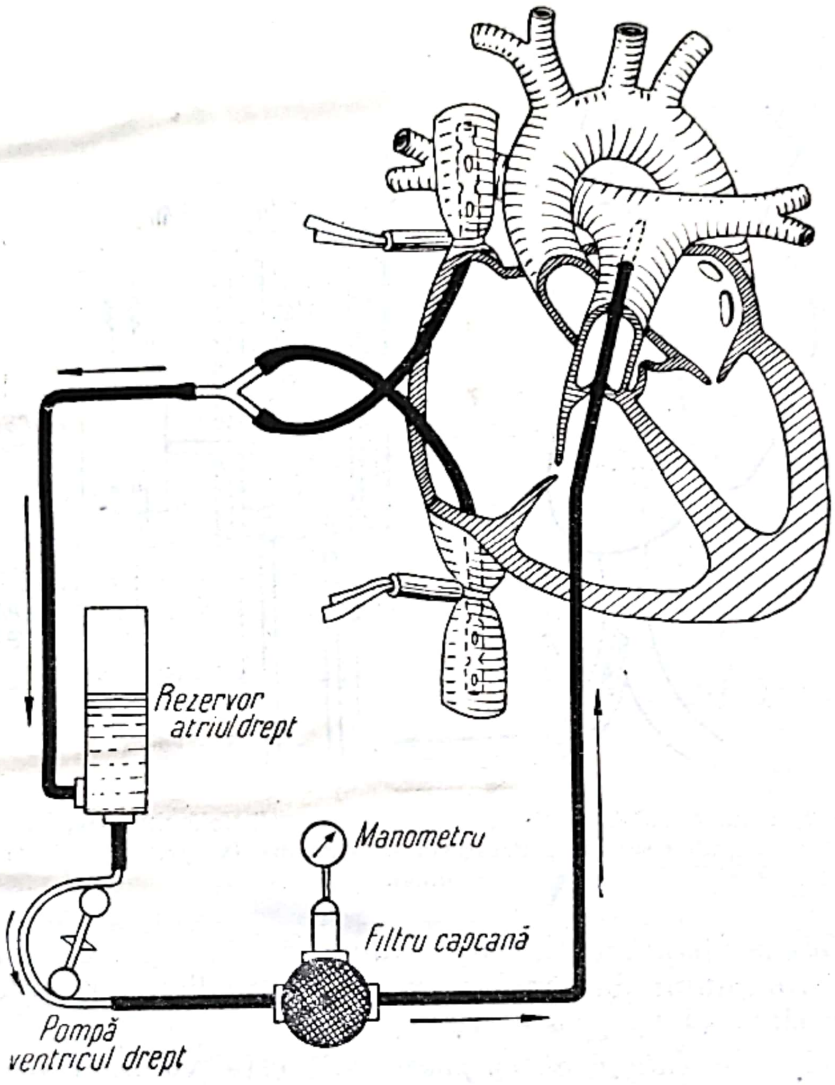


Fig. 2. — Perfuzie artificială cu excluderea numai a cordului drept (circulaţie extracorporeală parţială).

—Stopul cardiac farmacodinamic (injectarea în arborele coronarian prin aorta clampată sau nu, a unui drog cardioplegic).

— Stopul cardiac hipoxic (clamparea aortei ascendente deasupra orificiilor arterelor coronare pentru suspendarea debitului coronarian şi inducerea hipoxiei miocardice).

— Stopul cardiac hipotermic (oprirea activităţii cardiace prin răcirea locală a inimii sau prin coborîrea temperaturii întregului organism, sub 12°C).

Scanned with OKEN Scanner

7. „*Volum de umplere*" (amorsare) este volumul de sînge necesar umplerii întregului circuit extracorporeal (întregul aparat de perfuzie artificială), pentru a putea funcționa la debite de perfuzie minime.

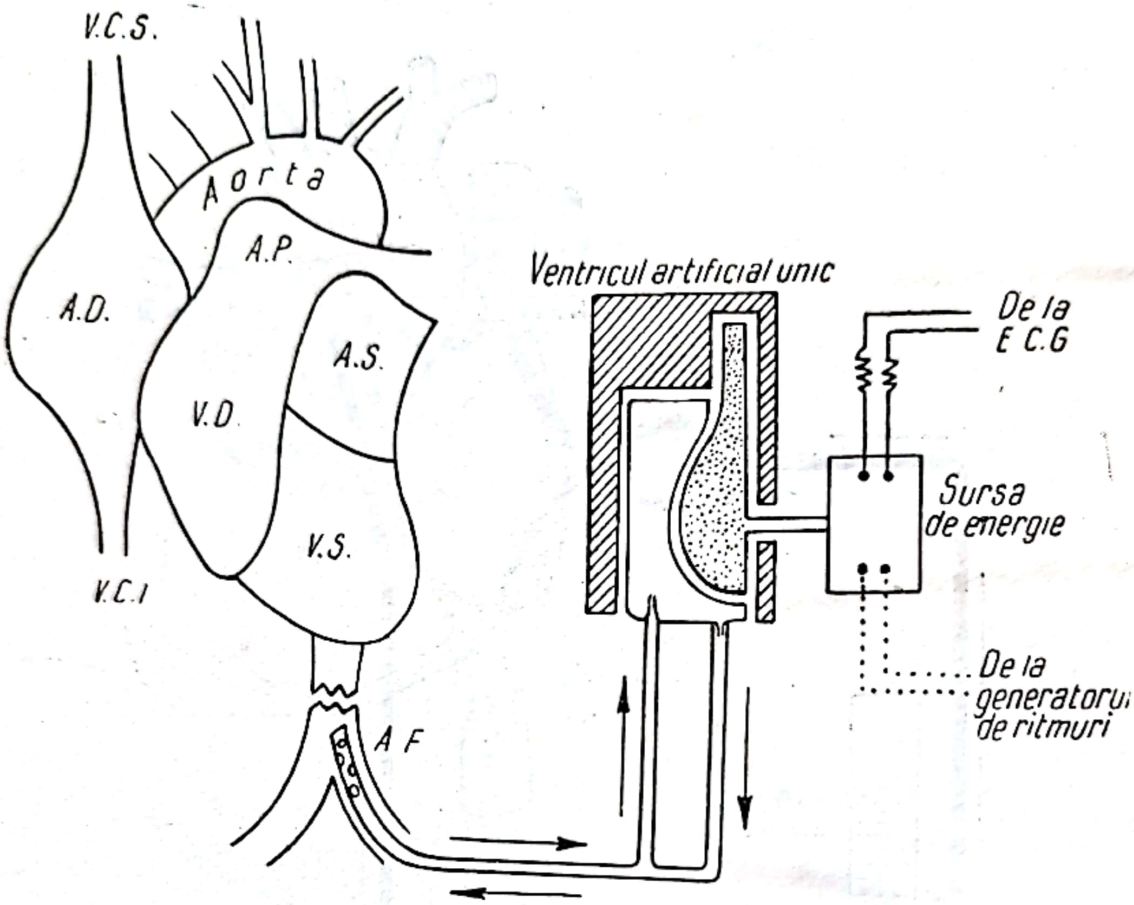


Fig. 3. — Schema circulației asistate cu perfuzie artificială pulsatilă sincronizată cu electrocardiograma sau cu generatorul de ritmuri (ventricul artificial arterial unic).

8. „*Volum complimentar*" este volumul adaosului de sînge necesar completării volumului de umplere pentru a realiza împreună volumul circulant de sînge al by-pass-ului.

9. „*Volum circulant al by-pass-ului*" este volumul de sînge din întregul circuit extracorporeal necesar susținerii artificiale a întregii circulații la debitul reclamat de talia pacientului și de necesitățile fiziopatologice ale condiției în care se află pacientul.

Astfel, volum de umplere plus volum complimentar este egal cu volum circulant de by-pass.

10. „*Volum de rezervă*" este cantitatea de sînge stocată în una din părțile componente ale aparatului de circulație extracorporeală, necesară realizării în deplină securitate a perfuziei artificiale.

Pentru a exprima performanța unui aparat de circulație extracorporeală trebuie expuse o serie de date obligatorii în două condiții :

a) Cu un organism viu în circulație continuă stabilizată și *b*) în circuit propriu închis.

Astfel trebuie raportate următoarele date :

— Compoziţia amestecului gazos admis în oxigenator.

— Temperatura oxigenatorului.

— Temperatura sîngelui la intrare şi la ieşire din aparat.

— Temperatura centrală a pacientului.

— Saturaţia în oxihemoglobină a sîngelui venos amestecat (sau conţinutul în O_2).

— Saturaţia în oxihemoglobină a sîngelui arterial ce părăseşte aparatul (sau conţinutul în O_2).

— Volumul circulant al by-pass-ului.

— Volumul de umplere.

— Debitul maşinii spre pacient.

— Numărul de cm^3 de O_2 adăugaţi pe minut de oxigenator.

— Trauma sanguină impusă de întregul aparat (*in vivo* şi *in vitro*).

— Durata perfuziei (totale şi parţiale).

— pH-ul şi bicarbonaţii sîngelui arterial.

Pentru o evaluare sumară sau pentru a compara rapid performanţa unor aparate de circulaţie extracorporeală sînt necesari următorii 3 factori :

1. Debitul cel mai mare pe care poate să-l pompeze aparatul.

2. Raportul debitul-minut/volumul circulant al by-pass-ului.

3. Raportul schimburilor gazoase $= \frac{(100 \times cm^3\ O_2\ \text{adăugaţi/minut})}{\text{ml volum circulant de by-pass}}$

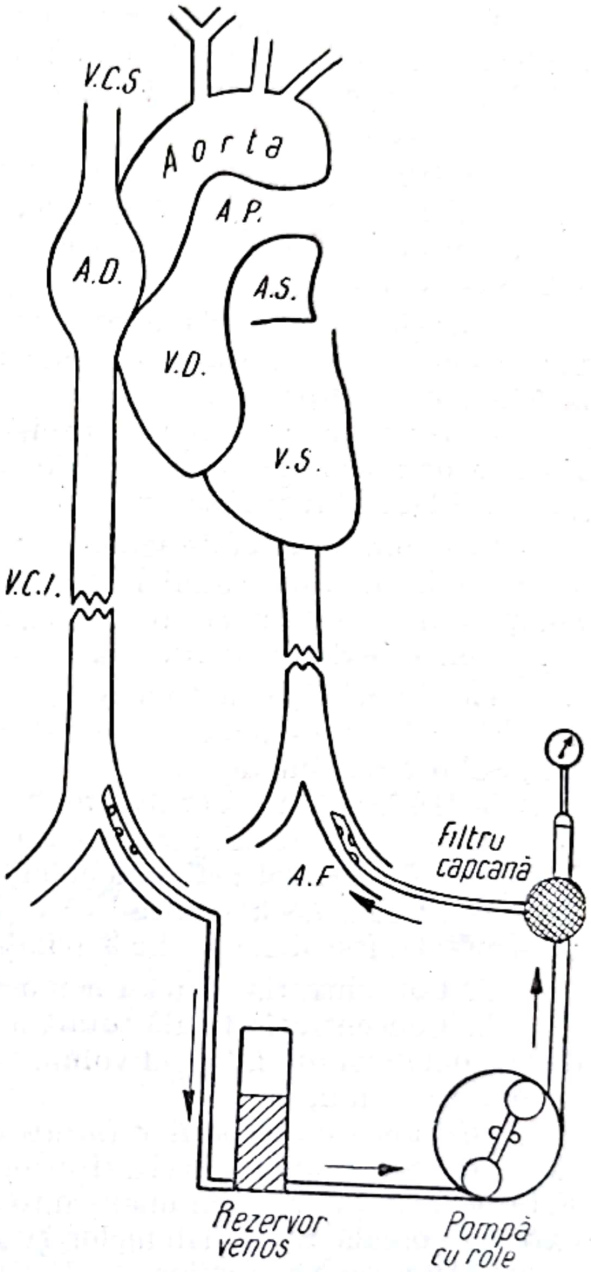


Fig. 4. — Schema şuntului veno-arterial artificial.

Ori de cîte ori se lucrează la *temperaturi sub nivelul de 36°C* trebuie înregistrate cel puţin 3 temperaturi în diferite regiuni ale organismului (esofag, rect, timpan şi dacă se poate cord, muşchi periferic, piele), în afară de temperatura sîngelui la ieşirea din organism şi la intrarea şi ieşirea din schimbătorul termic şi temperatura lichidului refrigerent sau de încălzire. În ceea ce priveşte *debitul* aparatului de circulaţie extracorporeală, pentru stabilirea lui există o serie de criterii şi de formule de care nu este cazul să ne

ocupăm aici. În privința măsurării debitului însă (manevră necesară și obligatorie) este de dorit să se aibă în vedere următoarele :

1. Dacă se folosesc debitmetre, acestea trebuie verificate din punctul de vedere al acurateței, calibrării și al stabilității în timp, iar metodele de calibrare trebuie menționate ori de cîte ori se exprimă debite.

Dacă debitul este determinat prin calibrare preliminară a pompelor, calibrarea trebuie făcută în condiții identice perfuziei (cu aceeași canulă, tubulatură și poziție și împotriva aceleiași rezistențe — din timpul circulației extracorporeale).

Pentru aprecierea corectă a *traumatismului* pe care circuitul extracorporeal îl impune masei sanguine, desigur că numai cifra hemolizei produse, sau chiar și evoluția în timp a numărului trombocitelor nu oferă date suficiente.

Totuși, hemoliza fiind un criteriu de orientare util și reprezentînd un examen sistematic practicat în cursul și după perfuziile artificiale, vom insista puțin asupra sa.

O verificare standard a lizei globulare trebuie să se efectueze în absența organismului viu care fixează și îndepărtează o parte din hemoglobina liberă din plasmă.

Sistemul de circuite trebuie să includă toate părțile componente ale aparatului, inclusiv canulele venoase și arteriale. Aparatul trebuie să pompeze împotriva unei presiuni egale cu presiunea aortică a unui pacient supus unei perfuzii artificiale.

Organismul pacientului va fi înlocuit cu un rezervor de sînge plasat la 140 cm deasupra planului aparatului. Întregul sistem va conține dublul volumului circulant de by-pass. Sîngele proaspăt recoltat trebuie să aibă 14 g de Hb la 100 ml sau mai mult și să fie menținut la temperatura de 37°C. Debitul aparatului va fi cel mai mare posibil. Datele obținute vor fi exprimate, pentru a fi concludente, după cum urmează :

1. „Index de hemoliză" ce reprezintă grame de hemoglobină liberă adăugate la 100 litri de sînge pompați.

2. Concentrația finală a hemoglobinei libere în mg la 100 ml plasmă.

3. Concentrația finală totală a hemoglobinei libere (cantitatea totală de hemoglobină din întregul volum circulant de by-pass la sfîrșitul testării, de obicei 60 minute).

Măsurarea presiunilor intravasculare este un alt capitol important care comportă unele precizări în încercarea standardizării nomenclaturii. Este necesar să se menționeze întotdeauna în lucrările privind circulația extracorporeală tipul sistemelor și aparatelor utilizate pentru măsurarea și înregistrarea presiunilor.

Astfel, trebuie menționat tipul și modelul manometrului, al inscriptorului, diametrul și lungimea cateterului (cu coloană lichidiană) utilizate.

Tipuri de presiuni înregistrate :

1. „*Presiune arterială terminală*", dacă se referă la poziția anatomică, înseamnă măsurarea presiunii cu un cateter introdus în capătul proximal (orientat către inimă) al unei artere secționate. Acest termen nu trebuie confundat cu „presiunea diastolică terminală".

Scanned with OKEN Scanner

2. „*Presiune laterală*" este termenul folosit pentru măsurarea presiunii vasculare cu ajutorul unui cateter plasat lateral în lumenul unui vas neobstruat, astfel încît orificiul sistemului manometric să fie paralel cu direcția fluxului sanguin neîntrerupt.

Presiunea arterială terminală poate fi ceva mai crescută decît presiunea laterală, în măsurători simultane, datorită efectului de şoc pe care-l crează sîngele lovind manometrul plasat în poziție terminală.

Pentru preciziunea interpretării faptelor, în publicații trebuie menționat întotdeauna locul unde s-a făcut măsurătoarea. Spre exemplu este bine să se indice în ce arteră şi la ce nivel s-a înregistrat presiunea. Aceeaşi precizare este necesară şi în ceea ce priveşte măsurarea presiunii venoase, ştiind că există diferențe marcante între presiunea dintr-o venă periferică şi presiunea venoasă centrală.

Un fenomen mai puțin cunoscut şi care a reprezentat multă vreme o sursă de eroare destul de răspîndită este diferența între cifra de presiune măsurată în atriu cu toracele închis în timpul cateterizării şi cifra de presiune măsurată în atriu cu toracele deschis, în timpul operațiilor chirurgicale, inima fiind supusă presiunii atmosferice.

3. „*Presiunea liniei venoase*" (de intrare) este presiunea sub care sîngele se scurge de la pacient în aparatul de circulație extracorporeală.

4. „*Presiunea liniei arteriale*" (de ieşire) sau cum impropriu se numeşte rezistența liniei arteriale, este presiunea sub care sîngele este pompat din aparatul inimă-plămîn artificial în arborele arterial al pacientului prin intermediul unei canule la nivelul unei artere periferice mari.

Desigur că în acest capitol ar putea intra în discuție multe alte fenomene cu denumirea şi explicarea lor sumară, pentru motivul că participă întotdeauna la interpretarea faptelor legate de utilizarea circulației extracorporeale, însă făcînd parte din alte domenii medicale nu le vom mai aminti.

Ținem să menționăm totuşi că ori de cîte ori se fac referințe tehnice privind fenomene de fiziologie generală, este bine ca termenii tehnici să fie cei recunoscuți unanim şi acolo unde acest lucru nu este posibil sugerăm explicarea în paranteze a conținutului termenului folosit.

BIBLIOTECA REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA

Scanned with OKEN Scanner